



**Universidade Federal da Paraíba  
Centro de Ciências da Saúde  
Curso de Graduação em Farmácia**

**Avaliação da prescrição médica na pediatria de um hospital  
oncológico do estado da Paraíba: elaboração de um guia  
farmacoterapêutico para promoção do uso racional de  
antineoplásicos**

**Richard Morrison Couras de Carvalho**

**João Pessoa–PB  
2015**

**Richard Morrison Couras de Carvalho**

**Avaliação da prescrição médica na pediatria de um hospital oncológico do estado da Paraíba: elaboração de um guia farmacoterapêutico para promoção do uso racional de antineoplásicos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de **Bacharel em Farmácia.**

**Orientadora:**

**Profa. Dra. Bagnólia Araújo da Silva**

**Coorientadora:**

**Prof.<sup>a</sup> Patrícia Maria Simões de Albuquerque**

**João Pessoa/PB  
2015**

C331a            Carvalho, Richard Morrison Couras de.

Avaliação da prescrição médica na pediatria de um hospital oncológico do estado da Paraíba: elaboração de um guia farmacoterapêutico para promoção do uso racional de antineoplásicos / Richard Morrison Couras de Carvalho. - - João Pessoa: [s.n.], 2015. 134f.: il. -

Orientadora: Bagnólia Araújo da Silva.

Coorientadora: Patrícia Maria Simões de Albuquerque.

Monografia (graduação) – UFPB/CCS.

1. Crianças. 2. Câncer. 3. Antineoplásicos.

BS/CCS/UFPB

CDU: 613.95(043.2)

**Richard Morrison Couras de Carvalho**

**Avaliação da prescrição médica na pediatria de um hospital oncológico do estado da Paraíba: elaboração de um guia farmacoterapêutico para promoção do uso racional de antineoplásicos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de **Bacharel em Farmácia.**

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Banca Examinadora**

---

**Profa. Dra. Bagnólia Araújo da Silva**  
**(Universidade Federal da Paraíba)**  
**Orientadora**

---

**Farmacêutica Patrícia Maria Simões Albuquerque**  
**(Hospital Napoleão Laureano)**  
**Coorientadora**

---

**Prof. Dra. Marianna Vieira Sobral**  
**(Universidade Federal da Paraíba)**  
**Examinadora**

---

**Farmacêutico Jadson Gomes Dantas**  
**(Hospital Napoleão Laureano)**  
**Examinador**

***Dedicatórias***

Aos meus amores, meus pais, Manoel Afonso de Carvalho (in memoriam) e Maria Sônia Couras de Oliveira Carvalho. A vocês, agradeço imensamente pela ddiva da vida regada de muito amor e dedicação, pela boa educação, que assim tornei a pessoa que sou. Sem vocês, nada seria.

Aos meus três irmãos mais velhos Rogério, Robson e Rickson, que tenho cada um deles como exemplo a ser seguido.

A todas as crianças que lutam ou venceram a batalha contra o câncer, o motivo pelo qual este trabalho foi idealizado, para buscar melhor qualidade de vida para às mesmas.

A vocês dedico.

# ***Agradecimientos***

Agradecer é uma ação de reconhecimento por algo feito por você. Ao longo da minha jornada, muitas pessoas atravessaram minha vida e trouxeram grandes aprendizados que contribuíram de certa forma para a minha formação.

Primeiramente, devo agradecer a Deus, por todas as oportunidades que foram oferecidas a mim e pela sabedoria para aproveitá-las da melhor forma. Pois sem a Sua provisão não teria chegado até aqui. Em meio aos desafios da vida, Ele me guiou, me deu sabedoria e me ensinou que sem a sua permissão nada disso seria possível. Muitas vezes pensei em desistir, recuar, parar, mas Ele com a sua graça fazia da derrota uma vitória, da fraqueza uma força. Grandes foram às lutas e maiores, tenho certeza que, serão a minhas vitórias.

À Profa. Dra. Bagnólia Araújo da Silva pela aceitação do meu projeto, pela confiança, companheirismo, paciência, amizade, orientação e dedicação do seu precioso tempo. Obrigado pelo seu incentivo e compartilhamento do seu conhecimento nas orientações; pelo exemplo de profissional e com isso me fazer amar ainda mais o que faço e ter certeza do caminho que tomei na vida. Foram valiosas suas contribuições para o meu crescimento intelectual e pessoal.

À Farmacêutica Patrícia Simões de Albuquerque, que me acolheu em seu local de trabalho, ensinando-me a beleza da profissão farmacêutica.

A todos os profissionais do Hospital Napoleão Laureano, pela grande contribuição na minha formação como profissional, proporcionando a realização desse trabalho.

A Professora Doutora Marianna Vieira Sobral e o Farmacêutico Jadson Gomes Dantas por aceitarem participar desta importante etapa na minha formação e pelas contribuições a este trabalho.

A todos os Professores que fazem parte do Curso de Graduação em Farmácia.

A todos que fazer parte do Laboratório de Farmacologia Funcional Prof. George Thomas do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do CCS/UFPB, que mesmo sem ter nenhum vínculo com o mesmo, me acolheram de braços abertos, em especial à Elba dos Santos Ferreira, Ítalo Rossi Roseno Martins, Joedna Cavalcante Pereira, José Lucas Ferreira Marques Galvão, Maria da Conceição Correia e Paula Benvindo Ferreira por toda ajuda na realização desse trabalho, apoio científico e técnico.



Agradecimento especial à minha mãe pelo incentivo ao meu crescimento pessoal e profissional, pelas orações, pelo apoio sempre presente e pela compreensão da minha ausência nesse período, ao meu pai (in memoriam) que sei que me ilumina hoje e sempre e torce para meu sucesso.

Aos meus irmãos que, mesmo de longe, não deixaram de acompanhar a minha trajetória e acreditaram na minha capacidade.

E a todos os outros parentes, tios, tias, primos muito obrigado pela compreensão e apoio.

Aos meus grandes e velhos amigos que conquistei antes da universidade que tornaram meu tempo livre mais descontraído, amenizando os estresses dos estudos.

A turma de Farmácia “2010.2” por serem a minha família durante esses últimos 5 anos, por todas as conversas, risos e sorrisos, pelos momentos de angústias no qual compartilhamos inúmeras vezes, pelo apoio um ao outro quando a caminhada ficava mais pesada, mas principalmente por se fazerem sempre presentes independente de momentos bons ou ruins, tenho certeza que vou levar muitas dessas amizades por toda a minha vida. Em especial para meus alicerces, Josymara Trajano de Farias, que foi um exemplo de amiga me apoiando nas horas mais difíceis de minha trajetória e me aturando desde início do curso, me incentivando a sempre seguir em frente em busca do conhecimento, me mostrando que às vezes vale mais a pena um caminho tortuoso do que um sem obstáculos, pois sempre o nosso reconhecimento após a vitória será mais evidente, à Lays Cristina dos Anjos Leite, por sempre me mostrando o melhor lado de todas as matérias cursadas no curso, me ensinando um jeito mais fácil de aprendizado, à Millena de Melo Medeiros, que me mostrou que com calma e perseverança chegaremos onde desejamos, sendo essencial para que concluísse meu trabalho e sem esquecer, dos meus novos irmãos, Os Magotes (Alisson Igo, Leonardo Saldanha, Ramon Guerra, Sirliel Velôso, Valmir Filho e Willian Vieira) que construí uma irmandade, cheia de sentimentos verdadeiros desprovidos de qualquer interesse, e por mais que eles me decepcionem me façam raiva, me chateiem, me falem a verdade dura quando preciso, sempre há um motivo relevante por trás disso, me fazer sempre um pouco mais feliz, fazer com que desperte para algumas situações da vida. Que nossa amizade ultrapasse os muros da instituição. E saibam que o tempo separa as pessoas, mas nunca as almas e o coração.

E por último e não menos importante, À Universidade Federal da Paraíba, que na qual entrei uma criança e estou saindo um homem, apto para batalhar pelos meus ideais.

Muito obrigado,

*Richard Morrison Couras de Carvalho*

***Resumo***

Câncer é a denominação para um grupo de doenças que têm em comum a proliferação descontrolada de células anormais ocorrendo em qualquer local do organismo. Os cânceres mais frequentes na infância são as leucemias, tumores do sistema nervoso central e linfomas. O tratamento se dá através de quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Visando avaliar as prescrições médicas na pediatria de um hospital oncológico do estado da Paraíba, determinando as classes de antineoplásicos, analisando o cumprimento de normas vigentes de antineoplásicos utilizou-se 236 prescrições de crianças de 0 a 12 anos, que se encontravam arquivadas no Hospital Napoleão Laureano, referentes ao período de janeiro a maio de 2015. A maioria dos usuários, 55%, correspondem ao gênero feminino, ocorrendo maior prevalência em 4 anos. Clinicamente o diagnóstico de leucemia linfóide aguda foi maior, apresentando-se em 147 prescrições, seguido dos linfomas (18) e neuroblastomas (18) e tumor cerebral (17). A maioria dos pacientes encontravam-se internos (67%) e o restante em tratamento ambulatorial. Todos os prescritores tinham especialização médica prevalecendo para a hematologista (48%), em 96% das vezes não seguiam a DCB, 94% não fazia uso de abreviaturas, 94% não continha Informações necessárias para a dispensação e administração segura do medicamento. As classes terapêuticas mais prescritas eram os agente antimetabólitos (46%), seguidos dos derivados de plantas (21%) e antibióticos antitumorais (16%), destacando para os medicamentos, metotrexato (20% das prescrições) e mercaptopurina com aproximadamente 14%. Desta forma percebemos a importância do farmacêutico voltado à oncopediatria para garantir um serviço de saúde seguro e de qualidade, exercendo atividade de clínico, cooperando com outros profissionais no desenho do plano terapêutico, garantindo a prevenção dos erros de medicação ao avaliar a prescrição, mostrando esse trabalho dados relevantes para que o uso racional de antineoplásicos seja praticado.

**Palavras-chave:** Crianças. Câncer. Antineoplásicos

***Abstract***

Cancer is the term for a group of diseases that have in common the uncontrolled proliferation of abnormal cells occurring anywhere in the body. The most common childhood cancers are leukemias, central nervous system tumors and lymphomas. The treatment is through chemotherapy, radiation and surgery. To evaluate the medical prescriptions in pediatric an oncology hospital in the state of Paraíba, determining the class of antineoplastic, analyzing compliance with current regulations of chemotherapy was used 236 prescriptions for children 0-12 years that were filed in Napoleon Hospital Laureano, for the period from January to May 2015. Most users, 55% correspond to the female gender, higher prevalence occurring in four years. Clinically the diagnosis of acute lymphocytic leukemia was higher, presenting requirements at 147, followed lymphomas (18) and neuroblastomas (18) and brain tumor (17). Most patients were internal (67%) and the remainder in outpatient treatment. All prescribers had medical specialization prevailing for hematologist (48%), 96% of the time did not follow the DCB, 94% did not use abbreviations, 94% did not contain necessary information for the safe dispensing and drug administration. The most prescribed therapeutic classes were the antimetabolite agent (46%), followed by plant-derived (21%) and antitumor antibiotics (16%), especially for drugs, methotrexate (20% of prescriptions) and mercaptopurine with approximately 14%. In this way we realize the importance of the pharmacist returned to pediatric oncology to ensure a health insurance service and quality, exercising clinical activity, cooperating with other professionals in the design of therapeutic plan, ensuring the prevention of medication errors when evaluating the prescription, showing that work data relevant to the rational use of antineoplastic be practiced.

**Keyword:** Children. Cancer. Antineoplastic

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 – Distribuição percentual da incidência por tipo de Câncer infanto-juvenil, João Pessoa, 2000 a 2004 .....</b>	<b>31</b>
--	-----------

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Distribuição percentual dos pacientes oncopediátricos em 236 prescrições avaliadas no HNL no período de janeiro a maio de 2015 .....	<b>52</b>
<b>Gráfico 2</b> – Quantidade de pacientes oncopediátricos em relação à idade nas 236 prescrições analisadas no HNL no período de janeiro a maio de 2015 .....	<b>53</b>
<b>Gráfico 3</b> – Incidência de câncer em crianças de 0-12 anos em 236 prescrições analisadas no HNL no período de janeiro a maio de 2015 .....	<b>54</b>
<b>Gráfico 4</b> – Distribuição percentual da procedência (internos ou ambulatorial) dos pacientes oncopediátricos em 236 prescrições avaliadas no HNL no período de janeiro a maio de 2015 .....	<b>54</b>
<b>Gráfico 5</b> – Distribuição percentual das 236 prescrições oncopediátricas avaliadas no período de janeiro a maio de 2015 em relação às especialidades médicas do prescritor .....	<b>55</b>
<b>Gráfico 6</b> – Distribuição percentual das 236 prescrições oncopediátricas avaliadas no período de janeiro a maio de 2015 em relação aos medicamentos inscritos na DCB . .....	<b>56</b>
<b>Gráfico 7</b> – Distribuição percentual das 236 prescrições oncopediátricas avaliadas no período de janeiro a maio de 2015 em relação a utilização de abreviaturas .....	<b>56</b>
<b>Gráfico 8</b> – Distribuição percentual das 236 prescrições oncopediátricas avaliadas no período de janeiro a maio de 2015 que continham as informações sobre o medicamento de acordo com o estabelecido pela PSP .....	<b>57</b>



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Classes de Antineoplásicos prescritos no período de janeiro a maio de 2015 na oncopediatria do HNL .....	<b>58</b>
<b>Tabela 2</b> – Relação dos agentes antimetabólitos prescritos no período de janeiro a maio de 2015 na oncopediatria do HNL .....	<b>59</b>
<b>Tabela 3</b> – Relação dos derivados de plantas prescritos prescritos no período de janeiro a maio de 2015 na oncopediatria do HNL.....	<b>59</b>
<b>Tabela 4</b> – Relação dos antibióticos antimetabólitos prescritos no período de janeiro a maio de 2015 na oncopediatria do HNL.....	<b>60</b>

## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1</b> - Estágio de surgimento de um tumor .....	<b>27</b>
<b>Quadro 2</b> - Classificação internacional das câncer pediátricas.....	<b>28</b>
<b>Quadro 3</b> - Classificação da quimioterapia antineoplásica segundo sua finalidade..	<b>39</b>
<b>Quadro 4</b> - Antineoplásicos e sua atuação sobre o ciclo celular.....	<b>40</b>
<b>Quadro 5</b> - Uma visão geral dos antineoplásicos .....	<b>41</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>DCB</b>	Denominação Comum Brasileira
<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>DH</b>	Doença de Hodgkin
<b>EPI</b>	Equipamentos de Proteção Individual
<b>FHEMIG</b>	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
<b>HNL</b>	Hospital Napoleão Laureano
<b>IMRT</b>	Radioterapia com Intensidade Modulada
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>LLA</b>	Leucemia Linfóide Aguda
<b>LMA</b>	Leucemia Mieloide Aguda
<b>LMC</b>	Leucemia Mieloide Crônica
<b>LMMJ</b>	Leucemia Mielomonocítica Juvenil
<b>LNH</b>	Linfoma Não Hodgkin
<b>PSP</b>	Protocolo de Segurança à Prescrição
<b>RCBP</b>	Registro de Câncer de Base Populacional
<b>RHC</b>	Registro Hospitalar de Câncer
<b>RMS</b>	Rabdomiossarcoma
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central

**OBS:** as abreviaturas e os símbolos utilizados neste trabalho e que não constam nesta relação, encontram-se descritos no texto ou são convenções adotadas universalmente.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>24</b>
2.1 Aspectos epidemiológicos dos cânceres pediátricos .....	25
2.2 Processo de carcinogênese .....	26
2.3 Principais cânceres infantis .....	28
2.4 Prescrições médicas .....	35
2.5 Terapêutica oncológica infantil .....	36
2.5.1 Quimioterapia .....	38
2.5.2 Raditerapia .....	43
2.5.3 Cirurgia.....	44
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>46</b>
3.1 Geral.....	47
3.2 Específicos .....	47
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>48</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>61</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>75</b>
Anexo A: Carta de anuência do Hospital Napoleão Laureano .....	76
Anexo B: Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE).....	77
Anexo C: Questionário .....	78
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>79</b>
Apêndice A: Guia Farmacoterapêutico de antineoplásicos na oncopediatria do Hospital Napoleão Laureano .....	80

# ***1 Introdução***

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que tem a capacidade de invadir os tecidos e órgãos, podendo se espalhar (metástase) para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que são caracterizados por neoplasia maligna, formado por células anaplásicas, com crescimento rápido, mitoses anormais e numerosas, massa pouco delimitada com capacidade de infiltra tecidos adjacentes ocasionando em metástase (HANAHAH; WEINBERG, 2011).

Ressalta-se a informação que nem todo tumor representa o câncer, no que se trata dos tumores benignos, quando se caracteriza por neoplasia benigna, células bem diferenciadas, crescimento progressivo, podendo regredir e suas mitoses são normais e raras, sua massa é bem delimitada, não infiltra tecidos adjacentes e não causa metástase, não sendo considerado como câncer (HANAHAH; WEINBERG, 2011).

O câncer é um importante problema de saúde pública, sendo a causa de 13% das mortes em todo o mundo, ou seja, é responsável por mais de sete milhões de óbitos a cada ano. Nos países desenvolvidos, tem sido a segunda causa mais comum de mortes e as evidências apontam que nos países em desenvolvimento o câncer também venha se tornar uma emergência epidemiológica, considerando que mais da metade dos 10 milhões de novos casos anuais estão nos países menos desenvolvidos (WHO, 2015).

Embora raro em números absolutos, comparado às incidências em adultos, o câncer infantil, o qual segundo o INCA ocorre na faixa etária de 0 a 15 anos de idade, vem apresentando aumento nas taxas de incidência. Antes considerado doença aguda e fatal, o câncer hoje tem características de doença crônica, os tumores pediátricos são caracterizados por menores períodos de latência, em geral crescem rapidamente e são mais invasivos, porém respondem melhor ao tratamento e são considerados de bom prognóstico (CICOGNA; NASCIMENTO; DE LIMA, 2010; MUTTI; PAULA; SOUTO, 2010; BRASIL, 2011; INCA, 2015).

As formas mais frequentes de câncer na infância e na adolescência são as leucemias, entre 25 e 35% de todos os tipos, principalmente a leucemia linfóide aguda, sendo também muito recorrentes os tumores de Sistema Nervoso Central

(SNC), linfomas (sistema linfático), neuroblastoma (tumor de células do sistema nervoso periférico, frequentemente de localização abdominal), tumor de Wilms (tumor renal), retinoblastoma (tumor da retina do olho), tumor germinativo (tumor das células que vão dar origem às gônadas), osteossarcoma (tumor ósseo) e sarcomas (tumores de partes moles) (BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002; INCA, 2015).

A sobrevida de crianças com câncer melhorou muito nos últimos 30 anos, na maioria dos centros desenvolvidos, sua cura ultrapassa a faixa de 70% dos casos (INCA, 2008). Contudo, mesmo com os progressos, o câncer já representa a segunda causa de mortalidade entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, isto se deve a fatores como falta de especialistas médicos, principalmente nas regiões mais remotas do Brasil; heterogeneidade de condutas médicas e protocolos adotados no tratamento do câncer (HIRA et al., 2004).

O tratamento do câncer pode ser realizado principalmente por meio de cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea, de forma isolada ou em combinação, e têm três objetivos principais: aumentar as taxas de sobrevida, minimizando os efeitos tardios do tratamento; reintegrar o paciente na sociedade com qualidade de vida e obtenção da cura (MUTTI; PAULA; SOUTO, 2010; INCA, 2012). O protocolo de tratamento é instituído de acordo com o tipo de tumor, seu comportamento biológico, localização, extensão da doença, idade e condições gerais do paciente (CICOGNA; NASCIMENTO; DE LIMA, 2010), sendo importante ser feito em centros especializados para que tenha contribuição significativamente para o aumento das possibilidades de cura do câncer (BRASIL, 2013).

A quimioterapia é a modalidade mais frequente de tratamento, a qual promove uma série de transformações na vida daqueles que a recebem, altera seu corpo e estado emocional e sua rotina, bem como de seus familiares. Portanto, é importante que haja interação entre a equipe de saúde da rede básica e a da rede responsável pelo tratamento do paciente para se obter um alinhamento de informações e de orientações bem definidas e individualizadas sobre cada paciente onde os profissionais devem revisar constantemente as orientações fornecidas e certificar-se de que todos os indivíduos envolvidos no cuidado da criança as compreenderam (BRASIL, 2013).

A administração de antineoplásicos tem como objetivo tratar os tumores malignos. Essas drogas atuam em células, interferindo no seu processo de crescimento e divisão celular, porém elas não possuem especificidade e atingem também células normais, como os folículos capilares, o epitélio intestinal e as células da medula óssea, tais células possuem uma renovação rápida, portanto são muito susceptíveis às ações dos antineoplásicos (CUPERTINO; MARCONDES; GATTI, 2010).

Os efeitos colaterais são bastante evidenciados em crianças de modo severo, os mais frequentes são apatia, perda do apetite, perda de peso, alopecia, hematomas, sangramento nasal e bucal, mucosite, náuseas, vômitos e diarreia os quais podem surgir de acordo com a droga e a dose usada, exigindo intervenção rápida por parte da equipe de saúde para seu controle adequado (BRASIL, 2013).

O uso de antineoplásicos ocasiona também causam reações adversas, que compreende qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não-intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade (WHO, 2015; ANVISA, 2014).

Apesar disto apresenta-se muito eficaz e após fazerem o efeito desejado, os antineoplásicos são eliminados do corpo na urina, fezes, vômito, suor, lágrima e sêmen, podendo ser administrados por via oral, endovenosa, subcutânea, intramuscular, intratecal, intravesical (INCA, 2015).

Entretanto, devido à complexidade das prescrições, podem ocorrer modificações do efeito terapêutico de um deles ou de ambos, em razão das interações medicamentosas (CUPERTINO; MARCONDES; GATTI, 2010), que segundo Secoli e Padilha (2005) ocorrem quando um dos fármacos modifica a cinética e/ou farmacodinâmica de outro administrado concomitantemente. Essas interações podem ser benéficas, quando resultam em diminuição dos efeitos indesejados, ou prejudiciais à terapia, quando potencializam as toxicidades dos agentes, causando reações adversas de diversos graus de gravidade.

Dar-se assim relevância a esse exposto a fim de ressaltar a importância da avaliação da prescrição dos medicamentos antineoplásicos, por profissionais capacitados, no caso o farmacêutico, em um hospital oncológico de referência na cidade de João Pessoa, no intuito de identificar, prevenir e tratar efeitos colaterais,



reações indesejadas e interações medicamentosas potencialmente tóxicas, observando se os medicamentos prescritos estão de acordo com os compêndios farmacológicos a respeito de dose, via de administração e contraindicações, acarretando em um cuidado seguro e humanizado para criança e sua família favorecendo a melhoria da qualidade de vida, pois apesar dos vários efeitos colaterais, a quimioterapia antineoplásica é encarada como fonte de vida.

## ***2 Revisão bibliográfica***

## 2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS CÂNCERES PEDIÁTRICOS

Segundo o *National Cancer Institute* (NCI), ao longo dos últimos 20 anos, a incidência de crianças com diagnóstico de todas as formas de câncer aumentou de 11,5 casos por 100 mil habitantes, em 1975, para 14,8 por 100 mil crianças, em 2012.

Em relação ao câncer infanto juvenil que engloba as faixas etárias de 0 a 19 anos, a estimativa de incidência se dá por meio dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP). No Brasil, a estimativa para o ano de 2014, válida também para 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer (considerando todos os tipos de tumores). O percentual mediano dos tumores pediátricos encontrados nos RCBP brasileiros situa-se próximo de 3% e, assim, depreende-se que ocorrerão cerca de 11.840 casos novos de câncer em menores de 19 anos (LOPES JÚNIOR et al., 2015).

A mortalidade por câncer encontra-se entre as cinco principais causas de óbitos no Brasil desde os primeiros anos de vida e na faixa dos 5 aos 18 anos de idade, que frequentemente recebe menor prioridade das ações de vigilância em saúde (INCA, 2014).

Em 2011, ocorreram 2.812 óbitos por câncer em crianças e adolescentes (de 0 a 19 anos). Tais dados denotam a importância atual do câncer na formulação de políticas públicas e ações de saúde à população pediátrica e de adolescentes oncológicos (INCA, 2011).

Vários fatores corroboram a melhora dos resultados, como o avanço tecnológico na terapêutica, medidas de detecção precoce, cuidado personalizado, equipes multidisciplinares e especializadas, inclusão de doses combinadas de quimioterapia antineoplásica e de terapia alvo-molecular, bem como o desenvolvimento de pesquisas clínicas (SIEGEL, 2014).

De acordo com o INCA (2014), o câncer na criança e no adolescente se diferencia do adulto, pois na infância atinge principalmente os tecidos de sustentação e as células sanguíneas, sendo mais incidente na maioria das populações a leucemia (25 a 35%), e são muito prevalentes os tumores do SNC e os linfomas (INCA 2014).

## 2.2 PROCESSO DE CARCINOGENESE

O processo de carcinogênese, ou seja, o mecanismo de desenvolvimento dos cânceres, em geral, ocorre lentamente, e pode levar vários anos para que uma célula maligna prolifere e dê origem a um tumor visível (RUBIN; RUBIN; AARONSONS, 2006).

Muitas funções celulares precisam ser alteradas para que ocorra o surgimento de um tumor, como instabilidade genética; crescimento autônomo; invasão; potencial replicativo ilimitado; angiogênese (RUBIN; RUBIN; AARONSONS, 2006; HANAHAN; WEINBERG, 2011).

O processo de surgimento de um tumor é dividido em três estágios, conforme apresenta o Quadro 1.

Quadro 1 - Estágios de surgimento de um tumor

Estágios	Descrição
Iniciação	As células sofrem efeito dos agentes cancerígenos (primeiro mutágeno), que provocam alterações em alguns de seus genes. Nessa fase, as células encontram-se “iniciadas” para ação de um segundo mutágeno.
Promoção	Em razão das ações do segundo mutágeno, ocorrem proliferação celular e desenvolvimento tumoral. Mecanismos celulares não conseguem reparar os danos sofridos. Múltiplas mutações e seleção clonal asseguram cada vez mais variantes anormais e mais agressivas, levando à progressão da doença.
Progressão	Caracteriza-se pelo aumento progressivo da atividade mitótica e irreversível das células alteradas. Essa piora biológica está relacionada com a capacidade maligna do tumor e sua perda de diferenciação. Nesse estágio, o câncer já está instalado e evolui com as manifestações clínicas.

(RUBIN; RUBIN; AARONSONS, 2006).

## 2.3 PRINCIPAIS CÂNCERES INFANTIS

O Quadro 2 apresenta a classificação internacional dos câncer pediátricas.

Quadro 2 - Classificação internacional dos cânceres pediátricos

<b>Grupo diagnóstico</b>	<b>Exemplos</b>
I – Leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Leucemia linfóide aguda (LLA)</li><li>• Leucemia mieloide aguda (LMA)</li><li>• Doenças crônicas mieloproliferativas</li><li>• Síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas</li><li>• Leucemias raras (específicas e não específicas)</li></ul>
II – Linfomas e câncer retículo-endoteliais	<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença de Hodgkin (DH)</li><li>• Linfoma não Hodgkin (LNH)</li><li>• Linfoma de Burkitt</li><li>• Miscelânea de câncer linforeticulares</li><li>• Linfomas inespecíficos</li></ul>
III – SNC e miscelânea de câncer intracranianas e intraespinhais	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ependimomas e tumores de plexo coroide</li><li>• Astrocitomas</li><li>• Tumor neuroectodérmico primitivo</li><li>• Gliomas</li></ul>

(STELIAROVA-FOUCHER et al., 2005)

Quadro 2 - Classificação internacional dos cânceres pediátricos (continuação)

<b>Grupo diagnóstico</b>	<b>Exemplos</b>
IV – Neuroblastoma e tumores do sistema nervoso simpático	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma</li> <li>• Outros tumores de células nervosas periféricas</li> </ul>
V – Retinoblastoma	----
VI – Tumores renais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefroblastoma (tumor de Wilms) e outros tumores renais não epiteliais (tumor rabdoide e sarcoma de células claras)</li> <li>• Carcinomas renais</li> </ul>
VII – Tumores hepáticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatoblastoma</li> <li>• Hepatocarcinoma</li> <li>• Tumores hepáticos inespecíficos</li> </ul>
VIII – Tumores ósseos Malignos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteossarcoma</li> <li>• Condrossarcomas</li> <li>• Tumor de Ewing e sarcomas ósseos</li> <li>• Outros tumores ósseos malignos específicos e inespecíficos</li> </ul>
IX – Sarcomas de partes Moles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rabdomiossarcoma</li> <li>• Fibrossarcomas, tumores da bainha do nervo periférico</li> <li>• Sarcomas de Kaposi</li> </ul>

(STELIAROVA-FOUCHER et al., 2005)

Quadro 2 - Classificação internacional dos cânceres pediátricos (continuação)

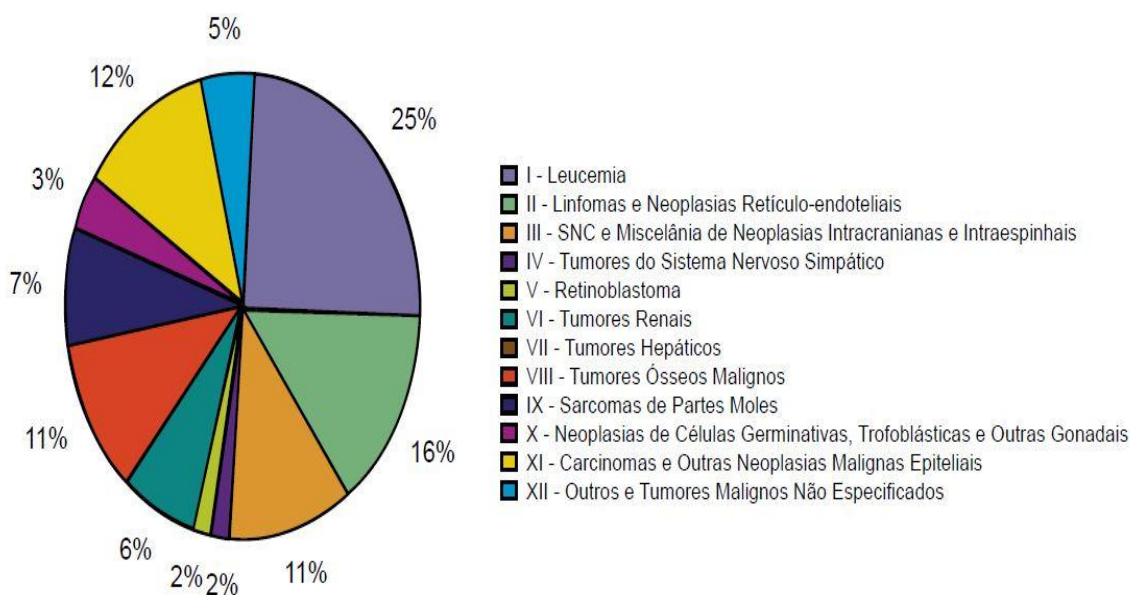
<b>Grupo diagnóstico</b>	<b>Exemplos</b>
XI – Carcinomas e outras câncer malignas epiteliais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de córtex adrenal</li> <li>• Carcinoma de tireoide</li> <li>• Carcinoma de nasofaringe</li> <li>• Carcinoma de pele</li> <li>• Outros carcinomas inespecíficos</li> </ul>
XII – Outras câncer malignas inespecíficas	----

(STELIAROVA-FOUCHER et al., 2005)

A Figura 1 ilustra a incidência dos principais tipos de cânceres na infância no município de João Pessoa – PB.



**Figura 1** – Distribuição percentual da incidência por tipo de Câncer infanto-juvenil em João Pessoa - PB, 2000 a 2004.



Fontes: Registros de Base Populacional MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) MS/INCA/Conprev/Divisão de Informação

Sendo estes dados os únicos publicados até agora, e esta subnotificação prejudica uma melhor análise sobre a incidência do câncer no referido município.

Como afirma o INCA (2014), os tumores mais acometidos nas crianças são: leucemias, linfomas, tumores do sistema nervoso central, osteossarcomas, tumor de Wilms, retinoblastoma e neuroblastoma.

As leucemias derivam de células hematopoiéticas que sofreram rearranjos cromossômicos e múltiplas mutações genéticas, o que compromete a especialização das células progenitoras sanguíneas, gerando proliferação descontrolada e autossustentável de células anormais. São quatro os tipos principais de leucemias que acometem crianças e adolescentes LLA, LMA, leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) (MELARAGNO; CAMARGO, 2013).

Leucemias agudas é um tipo de câncer que se distingue por desenvolver um conjunto heterogêneo de moléstia no qual ocorre mudança nas células da medula e no sangue normal por outras células novas ou por células diferentes chamadas de blastos (ELMAN; SILVA, 2007).

As manifestações mais comuns são anemia, diminuição dos neutrófilos, diminuição das plaquetas devido a um erro na hematopoiese. Não é frequente a

perda de peso. Pode resultar em algias nos membros que são mais comuns, especialmente na configuração óssea ou nas articulações (MARCONDES, 2003).

Os linfomas originam-se no sistema linfático ou sistema imune e são divididos em dois grandes grupos: DH – caracterizada pela presença de células de Reed-Sternberg; LNHs – originados dos linfoblastos B e T (LOPES JÚNIOR et al., 2015).

Segundo Camargo; Lopes (2000), os linfomas estão associados a uma disposição genética ocorrida por algum vírus ou por causa de um defeito no rearranjo cromossômico, os dois grupos de linfomas DH e LNH ocorrem em adultos, adolescentes e crianças, e seu tratamento e prognóstico dependem do estágio e do tipo histológico.

A DH caracteriza-se por um número variado de células grandes, com núcleos múltiplos ou multilobulados – as células Reed-Sternberg, as únicas neoplásicas na DH –, que surge no tecido linfóide e se espalha para as regiões nodais adjacentes de modo relativamente organizado, por contiguidade. A disseminação hematogênica acarreta comprometimento hepático, esplênico, ósseo, da medula óssea ou cerebral e está normalmente associada à presença de sintomas sistêmicos, como perda de peso, febre, sudorese noturna e prurido generalizado (TEREZAKIS et al., 2014).

A mesma é uma das poucas cânceres de fisiopatologia, evolução, tratamento e prognóstico semelhantes em adultos e crianças; entretanto, os efeitos tardios são potencialmente mais graves em crianças (LOPES et al., 2014)..

Uma de suas principais manifestações é o aumento ganglionar cervical. Pode manifestar suor noturno intenso, febre, perda de peso, fadiga e anorexia. Para confirmação da doença é realizado uma biopsia ganglionar (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

O LNH compõem um conjunto de tumor que se inicia de células e órgãos do sistema imune. Ocorrem modificações que pode incidir dessas células gerando desiguais modelos morfológicos. Transformações que procedem de Linfomas são capazes de aparecer deformidades de ontogenia linfocitária ou estando relacionada a processos de organização genética a qual as células são sujeitas (LOPES, IYEYASU; CASTRO, 2008).

A principal manifestação clínica do LNH é a linfadenomegalia indolor, que acomete principalmente a região do fundo do sulco, gengiva e palato. Ressalta-se que, na cavidade oral, esse linfoma apresenta-se como tumefações firmes e difusas,

de coloração eritematosa ou arroxeadas, geralmente com a superfície ulcerada. Os sintomas menos frequentes do LNH incluem: perda de peso, febre, sudorese noturna (MELARAGNO; CAMARGO, 2013; TEREZAKIS et al., 2014).

Os tumores primários do SNC compreendem de 15 a 20% de todos os cânceres que incidem em crianças e adolescentes (SIEGEL et al., 2014). A etiologia da maioria dos cânceres cerebrais ainda não está bem estabelecida, mas, por exemplo, a exposição à radioterapia é fator predisponente ambiental para tumores cerebrais. Algumas síndromes estão associadas à maior incidência de alguns tumores – pacientes com neurofibromatose tipo 1 e síndrome de Li-Fraumeni têm maior predisposição para desenvolverem gliomas. Os cinco tipos de câncer cerebrais mais comuns são: meduloblastoma, ependimoma, astrocitoma, gliomas de tronco cerebral, tumor teratoide rabdoide atípico. A tríade de sintomas clássicos de câncer cerebrais se relaciona diretamente com o aumento da pressão intracraniana e inclui cefaleia, náuseas e vômitos (FRÜHWALD; RUTKOWSKI, 2011).

O osteossarcoma apresenta-se como uma neoplasia óssea com maior incidência na fase pediátrica, acomete crianças e adolescentes entre 10 e 20 anos de idade. Afeta os ossos longos, como o fêmur distal e a tíbia proximal e úmero proximal. Nos ossos chatos seu acometimento é menor (LOPES, CHAMMAS; IYEYASU, 2013), é um câncer primário de desenvolvimento do tecido osteoide. O tumor se origina no tecido conjuntivo onde suas células ainda não foram diferenciadas (DE OLIVEIRA, 2014)

Há associação entre a velocidade de crescimento do esqueleto e o osteossarcoma, uma vez que pacientes com osteossarcoma tendem a ser mais altos quando comparados àqueles sem a patologia (MELARAGNO; CAMARGO, 2013).

O fator prognóstico mais importante do osteossarcoma é a presença de doença metastática, as micrometástases pulmonares são as mais comuns e, na maioria dos pacientes, já estão presentes ao diagnóstico, clinicamente, a dor no local da lesão é o sintoma mais referido e caracteriza-se como intermitente profunda e por vezes, de difícil manejo. Outros sinais e sintomas persistentes incluem a claudicação, edema, massa palpável na superfície do fêmur, limitação das atividades diárias (MELARAGNO; CAMARGO, 2013).

O tratamento curativo do osteossarcoma exige quimioterapia e ressecção cirúrgica do tumor primário pela amputação ou pelo procedimento de preservação do membro (LOPES et al., 2015).

O Tumor de Wilms é um tumor renal que mais acomete crianças, sob faixa etária de 2 e 3 anos de idade, acometendo 80% os menores de 5 anos, não sendo observados em menores de 1 ano (LOPES; IYEYANSU; CASTRO, 2008).

Segundo Lopes, Chammas e Iyeyasu (2013), o tumor de Wilms também é denominado de nefroblastoma, sendo o tumor geniturinário mais frequente em crianças. Manifesta-se como uma massa renal que não apresenta sintomas, 90% dos casos é descoberto por familiares. Uma das primeiras manifestações é a hematúria, dor abdominal e pressão arterial alta. A avaliação do quadro clínico é realizada através do histórico, exame físico, exames laboratoriais, ultrassonografia, tomografia computadorizada (DE OLIVEIRA, 2014).

Os rabdomiossarcomas (RMS) ou sarcomas de partes moles são câncer malignas originadas na célula mesenquimal primitiva. Constituem-se em um grupo heterogêneo de câncer, pois podem se desenvolver em qualquer parte do organismo (LOPES et al., 2015), são classificados de acordo com o tecido maduro a que se assemelham, como as câncer semelhantes à musculatura estriada e lisa, ao tecido de suporte (fáscia e sinóvia), ao tecido conectivo e ao tecido vascular (SIEGEL et al., 2014).

O RMS é o sarcoma de partes moles mais incidente na infância e na adolescência, correspondendo a cerca de 50% de todos os tipos de sarcomas. O primeiro pico de incidência do RMS se dá entre 2 e 5 anos de idade e outro pico ocorre no meio da adolescência (MELARAGNO; CAMARGO, 2013; SIEGEL et al., 2014).

O tratamento local é realizado com cirurgia e/ou radioterapia, dependendo da região acometida e da idade do paciente. Os procedimentos podem ser mutilantes ou levar a graves sequelas funcionais ou de crescimento (MELARAGNO; CAMARGO, 2013; SIEGEL et al., 2014).

Os neuroblastomas são tumores derivados das células neuroepiteliais primitivas da crista neural, constituídos por neuroblastos em diferentes estágios de diferenciação, e ocorrem na região medular da glândula adrenal ou nos gânglios simpáticos do abdome, tórax e pescoço. O local primário mais frequente é o abdome

(40%), e os principais sítios metastáticos são medula óssea, fígado, pele e gânglios (MELARAGNO; CAMARGO, 2013; SIEGEL et al., 2014).

Manifestam-se como uma massa abdominal sólida, irregular, sem apresentar dor, que ultrapassa a linha média do abdômen. Apresenta sinais como: sudorese, taquicardia, vermelhidão facial, hipertensão, irritabilidade, pode também manifestar anemia, sangramento, nódulos subcutâneos e perda de peso (DE OLIVEIRA, 2014).

A confirmação do diagnóstico do neuroblastoma é realizada através da punção aspirativa da medula óssea, por análise realizada por biópsia ou pela remoção do tumor através da cirurgia. O diagnóstico sempre vai estar associado à massa abdominal, anemia, pressão alta, baixo peso, obstrução da veia cava superior, alterações hematológicas e aumento do fígado (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013)

## **2.4 PRESCRIÇÕES MÉDICAS**

Segundo o Guia Para a Boa Prescrição Médica da Organização Mundial da Saúde (OMS), após selecionar o tratamento medicamentoso e escrever a receita, o médico deve informar o paciente sobre as várias peculiaridades da utilização do medicamento ao qual o paciente irá fazer uso.

De acordo com a Política Nacional de Medicamentos, Portaria GM nº 3.916/98, a prescrição é o ato de definir o tratamento a ser seguido pelo paciente, com a respectiva posologia do medicamento (dose, frequência de administração e duração do tratamento), este ato é expresso mediante a elaboração de uma receita médica, apoiando a dispensação.

Além disso, o prescritor tem a responsabilidade de elaborar uma prescrição de medicamentos que transmita de forma completa as informações para todos os profissionais que utilizam esse documento, sendo assim importante a ausência de erros que podem ser evitados através de estratégias como: uso da prescrição eletrônica, a educação do profissional que prescreve e uma expansão da ação do farmacêutico para uma melhor integração da equipe de saúde (CASSIANI et al., 2005).

Em relação à prescrição pediátrica ela requer maior atenção que a prescrição de adultos, pois os aspectos gerais e específicos daqueles pacientes, os tipos de formulações e dose comercialmente disponíveis, as dificuldades na administração

de medicamentos e a falta de clareza sobre o seu uso em crianças são tópicos a ser considerada no ato da prescrição. Outra particularidade refere-se ao fato dela ser direcionada ao acompanhante da criança, geralmente a mãe, que será responsável pela sua correta execução. Portanto, o sucesso do tratamento depende integralmente de uma correta compreensão e execução da “receita”, sendo importante também detalhar a forma de utilização do medicamento prescrito (via de administração, horários, dose e possíveis efeitos adversos), bem como a de explicar qual é a doença e o que se espera dos medicamentos (SANO et al., 2002).

No entanto, no momento da consulta há uma necessidade ou vontade de concluí-la rapidamente ou até mesmo pressão criada por outros pacientes na sala de espera que pode levar o prescritor apenas entregar uma receita, sem dar atenção ao paciente/ acompanhante. Em trabalho realizado já no ano de 1997 por Charney et al., foi demonstrado que a maior adesão está diretamente relacionada à compreensão materna acerca da doença e sobretudo da sua gravidade: 48% das mães que não obedecem à prescrição o fazem por não compreender a necessidade do tratamento.

Considerando que o diagnóstico esteja correto e a medicação prescrita seja eficiente, a não-adesão à prescrição é a principal responsável pela piora dos quadros clínicos e, conseqüentemente, por maior dano à saúde do paciente. Essa não-adesão à terapia medicamentosa é responsável por 125.000 mortes ao ano, centenas a milhares de hospitalizações desnecessárias, perdas de dias de trabalho e ausência escolar (SANO et al., 2002).

Observa-se com isso que farmacêutico possui papel importante para que a terapêutica seja bem sucedida, pois os mesmos são capacitados para avaliar as prescrições médicas, analisando seu conteúdo e realizar possíveis intervenções necessárias para que a adesão aconteça.

## **2.5 TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA INFANTIL**

O tratamento das crianças com câncer é uma das tarefas mais complexas em pediatria, inicia com a necessidade absoluta de um diagnóstico correto (inclusive subtipo), prossegue com estadiamento exato e complexo da extensão da doença e com a determinação do subgrupo prognóstico, fornece uma terapia apropriada multidisciplinar e geralmente multimodal, precisa também de uma avaliação

frequente das possibilidades de recorrência da doença e de efeitos colaterais adversos e dos tratamentos administrados (KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009).

Durante tratamento todas as crianças com câncer devem receber os benefícios do atendimento efetuados por equipe especializada em câncer infantil, incluindo oncologista infantil, patologista, radiologistas, cirurgiões, enfermeiros, e de uma equipe de apoio diversa como nutricionistas, assistentes sociais, psicólogos, farmacêuticos, outros especialistas clínicos, e professores com treinamento no trabalho com criança gravemente enferma (KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009).

A melhor chance de cura do câncer é durante o quadro inicial do tratamento, por isso todos os pacientes com câncer devem ser encaminhados para um centro especializado assim que for possível no momento da suspeita do diagnóstico (KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009).

Quanto à terapêutica das câncer infantojuvenis, as modalidades de tratamento convencionais incluem a quimioterapia, radioterapia e a cirurgia (LOPES et al., 2015).

As leucemias da infância geralmente são tratadas apenas pela quimioterapia com uma pequena proporção de pacientes recebendo radioterapia no crânio ou no neuroeixo para prevenção ou tratamento de leucemia evidente no sistema nervoso central. A maioria das crianças com LNH também é tratada com apenas a quimioterapia. A terapia localizada, com cirurgia ou radioterapia, ou ambas, é um componente importante do tratamento da maioria dos tumores sólidos, inclusive na DH, mas geralmente é necessário associar a quimioterapia sistêmica com múltiplas drogas porque já existe disseminação tumoral, mesmo não detectável (KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009).

Consequentemente, não é incomum que as crianças portadoras de tumores malignos necessitem de tratamento com todas as três modalidades. Infelizmente a maioria das terapias eficazes nas crianças com câncer apresenta um pequeno índice terapêutico (uma baixa relação entre a eficácia e toxicidade). Os efeitos colaterais agudos e crônicos deste tratamento podem ser minimizados, mas não inteiramente evitados (KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009).

### 2.5.1 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia antineoplásica consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, com o objetivo de tratar o câncer. Corresponde a uma modalidade de tratamento sistêmico, que contrasta com a cirurgia e a radioterapia, mais antigas e de atuação localizada (BONASSA, 2012).

A introdução dos fármacos antineoplásicos no tratamento de crianças e adolescentes com câncer contribuiu consideravelmente para o incremento de taxas de sobrevida acompanhado da melhora da qualidade de medidas de suporte nutricional, hemoterapia, estratégias de tratamento de infecções oportunistas e terapia intensiva. Grande parte das medicações quimioterápicas apresenta efeito citotóxico não seletivo, com baixo índice terapêutico, no qual o efeito tóxico aproxima-se do terapêutico, constituindo-se fator limitante (PIZZO PA; POPLACK DG, 2006; BONASSA, 2012).

A quimioterapia é usada mais amplamente nas crianças do que nos adultos porque as crianças toleram melhor os efeitos colaterais agudos, e os tumores pediátricos têm alto índice proliferativo e são, na sua maioria, quimiossensíveis (PIZZO PA e POPLACK DG, 2006; KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009; BONASSA, 2012).

O Quadro 3, apresenta o modo como a quimioterapia antineoplásica é classificada segundo sua finalidade (PIZZO PA; POPLACK DG, 2006; BONASSA, 2012).



Quadro 3 - Classificação da quimioterapia antineoplásica segundo sua finalidade

Quimioterapia	Indicação
Curativa	Indica-se quando o tratamento sistêmico é a terapêutica definitiva para a doença, como nos casos de linfomas e leucemias.
Adjuvante	Indica-se quando o tratamento sistêmico tem o objetivo de aumentar a chance de cura após determinado procedimento cirúrgico, associado ou não à radioterapia. Objetiva a destruição dessas células residuais, de forma a permitir períodos mais prolongados de remissão ou até mesmo a cura definitiva.
Neoadjuvante	Indica-se quando o tratamento sistêmico é realizado antes do tratamento curativo, visando menos radicalidade no procedimento cirúrgico e, ao mesmo tempo, diminuindo o risco de metástases a distância. Por exemplo, em tumores não passíveis de ressecção cirúrgica inicial em razão de grandes massas tumorais que podem comprometer a integridade e a função de membros ou órgãos, a quimioterapia pré-cirúrgica pode ser útil para diminuir as dimensões tumorais, permitindo melhor controle local com a cirurgia e/ou a radioterapia.
Combinada ou Poliquimioterapia	Consiste na utilização de mais de um agente citostático em combinação, dado que as células tumorais sofrem mutações, o que pode resultar em resistência aos antineoplásicos. A maioria dos regimes terapêuticos utiliza o emprego de medicamentos de maneira combinada, que objetivam superar a resistência primária da neoplasia a algum dos antineoplásicos e prevenir a resistência adquirida e alcançar efeito sinérgico entre os fármacos.
Paliativa	Indica-se quando o objetivo não é a cura, mas a palição das consequências da doença.

(PIZZO PA; POPLACK DG, 2006; BONASSA, 2012)

Pode-se classificar os antineoplásicos conforme sua atuação sobre o ciclo celular de acordo com o apresentado no Quadro 4.

Quadro 4 - Antineoplásicos e sua atuação sobre o ciclo celular

<b>Quimioterapia</b>	<b>Descrição</b>
Ciclo-inespecíficos	Aqueles que atuam nas células que estão ou não no ciclo proliferativo, como a mostarda nitrogenada.
Ciclo-específicos	Aqueles que atuam somente nas células que se encontram em proliferação, como é o caso da ciclofosfamida.
Fase-específicos	Aqueles que atuam em determinadas fases do ciclo celular, como o metotrexato (fase S), o estoposido (fase G2).

(PIZZO PA; POPLACK DG, 2006)

Segundo o Rang e Dale (2012) os principais fármacos anticâncer podem ser divididos nas seguintes categorias gerais mostradas no quadro 5.

Quadro 5 - Uma visão geral dos antineoplásicos

Tipo	Grupo	Exemplos	Mecanismo Principal
Alquilantes e Agentes relacionados	Mostardas nitrogenadas	Ciclofosfamida, Ifosfamida	Ligação cruzada entre as fitas de DNA.
	Nitrosureias	Lomustina	
	Compostos platina com	Carboplatina, Cisplatina	
	Outro	Dacarbazina	
Antimetabólitos	Antagonista do folato	Metotrexato	Bloqueio da síntese de DNA e/ou RNA.
	Via da pirimidina	Citarabina	
	Via da purina	Mercaptopurina, Tioguanina	
Antibióticos Citotóxicos	Antraciclinas	Daunorrubicina, Doxorrubicina, Mitoxantrona	Múltiplos efeitos na síntese DNA/RNA e na ação da topoisomerase.
	Outros	Bleomincina, Dactotomicina	
Derivados de Plantas	Taxanos	Docetaxel	Organização dos microtúbulos; impede a formação do fuso mitótico Inibição da topoisomerase.
	Alcaloides da vinca	Vimblastina, Vincristina	
	Camptotecinas	Topotecano	
	Outro	Etoposida	
Hormônios/Antagonistas	Hormônio/Análogos	Lanreotida	Atuam como antagonistas fisiológicos, antagonistas ou inibidores da síntese de hormônios para interromper o crescimento de tumores hormônios-dependentes.
	Antagonistas	Tamoxifeno	
	Inibidores da aromatase	Anastrozol	

Quadro 5 - Uma visão geral dos antineoplásicos (continuação)

Tipo	Grupo	Exemplo	Mecanismo principal
Inibidores de proteínas cinases	Inibidores da tirosinacina Inibidores gerais de cinase	Imatinabe Sorafenibe	Inibição das cinases envolvidas na transdução do sinal de receptores do fator de crescimento epidérmico.
Anticorpos monoclonais	Anti-EGF, EGF-2 Anti-CD20/CD52 Anti-VEGF	Panitumumabe Rituximabe Bevacizumab	Bloqueia a proliferação celular, linfocitária e previne a angiogênese.

(RANG; DALE, 2012).

Sempre que possível, o tratamento deve ser administrado em ambulatório. As crianças devem permanecer em suas casas e na escola tanto quanto for possível durante o tratamento (KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009).

Em relação aos profissionais que manipulam antineoplásicos, a literatura evidencia casos de aparecimento de tumores secundários e de maiores chances de aparecimento de câncer, mutagenicidade, alterações genéticas e efeitos colaterais nesses trabalhadores (COSTA, 2012).

Dentre os danos, estão descritos alterações no ciclo menstrual, ocorrência de aborto, malformações congênitas e danos no DNA (ácido desoxirribonucleico), alguns também podem levar a infertilidade tanto no homem como na mulher. Na mulher a atuação age reduzindo os hormônios que são produzidos nos ovários, essa diminuição ocasiona a menopausa precocemente e leva a infertilidade. Já nos homens age reduzindo a produção do espermatozoide (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS, 2014).

Para Monteiro et al., (1999) a exposição aos agentes antineoplásicos ocorre por contato direto (pele, membranas, mucosas ou por inalação) e indireto (fluídos corporais e excretas de pacientes nas últimas 72 horas que receberam a medicação). Os efeitos podem ser imediatos (dermatite, hiperpigmentação da pele e outros) e tardios (alopecia parcial, anormalidade cromossômicas e aumento do risco

de desenvolver câncer). É importante ressaltar que tais efeitos chegam ou podem ser comparados àqueles apresentados pelos próprios pacientes em tratamento com essas substâncias.

Desta forma é de crucial importância que todos os profissionais envolvidos no cuidado ao paciente que esteja submetido à quimioterapia sejam adequadamente informados, capacitados e supervisionados no cumprimento das medidas de proteção individual necessárias, pois a exposição aos antineoplásicos antineoplásicos produz danos cumulativos à saúde dos trabalhadores que podem ser irreversíveis. Vários motivos podem estar relacionados à não utilização de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) por parte dos profissionais da saúde, tais como: falta de conhecimento, pressa em realizar os procedimentos devido à falta de recursos humanos, desestímulo profissional relacionado às extensas cargas horárias de trabalho, baixos salários e estresse (DA SILVA; REIS, 2010).

### **2.5.2 RADIOTERAPIA**

A radioterapia é usada muito esparsamente nas crianças porque são mais vulneráveis do que os adultos aos efeitos colaterais tardios (KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009).

A citada é uma forma de terapia no qual o seu agente é a radiação ionizante na qual tem a competência em estimular a ionização no ambiente de sua aplicação, removendo elétrons da composição de seu elemento. Quando ocorre a ionização no centro de sua textura celular, acontecem modificações em sua macromolécula impescindindo o seu desempenho vital, e com isso direcionando a célula a sua destruição ou sua não validade biológica (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2014), a radioterapia é utilizada como um tratamento local ou regional, podendo ser exclusiva ou agregada a outros métodos de tratamento, podendo ser associado à cirurgia tanto no pré ou pós-operatório. Pode ser sugerida antes da quimioterapia, durante ou após a quimioterapia.

Um grande avanço da radioterapia pediátrica foi à aplicação da radioterapia conformal nas crianças com câncer, esta técnica, mais comumente administrada como radioterapia com intensidade modulada (IMRT), poupa o tecido normal ao concentrar o volume de radiação no formato do tumor, possibilitando assim administração de doses superiores aos tumores com menor exposição do tecido

normal adjacente ao tumor ou no trajeto do feixe de radiação. Outro exemplo é a terapia com feixes de próton, que se tornou mais prontamente disposta para as crianças com câncer. Uso desses feixes mais focalizados, melhor sedação e melhores técnicas de imobilização aumentaram a frequência da radioterapia nas crianças (KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009).

### **2.5.3 CIRURGIA**

No tratamento das crianças com câncer é indispensável dispor de um serviço de cirurgia e anestesia infantil excepcional. O papel da cirurgia infantil varia dependendo do tipo de tumor. No caso dos tumores sólidos muitas vezes é necessário realizar uma ressecção completa com evidências documentadas para atingir a cura ou um controle em longo prazo. Um prolongamento considerável da vida quase sempre depende da ressecabilidade do tumor e da extensão real da ressecação (KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009).

Cada vez mais, técnicas cirúrgicas minimamente invasivas estão sendo usadas quando indicadas, se as condições do paciente permitirem, para biópsia e ressecção do tumor, avaliação direta da presença de doenças residual e avaliação da resposta ao tratamento (KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009).

Os pacientes oncológicos têm muitas peculiaridades clínicas com implicações no tratamento cirúrgico. As crianças, por exemplo, frequentemente apresentam perda de peso relacionada não somente à ingesta diminuída, mas também à síndrome da anorexia-caquexia. A resposta metabólica ao trauma cirúrgico exacerba algumas alterações imunológicas e do metabolismo energético, contribuindo com o catabolismo já pronunciado nesses pacientes (BONASSA, 2012; MELARAGNO; CAMARGO, 2013).

A importância desta pesquisa consiste na possibilidade de identificar aspectos relevantes na assistência prestada aos pacientes internos na ala pediátrica do Hospital Napoleão Laureano do município de João Pessoa-PB, que possibilitem dar diretrizes para mudanças e melhorias, garantindo, assim, um uso mais racional de medicamentos antineoplásicos assegurando informações atualizadas no tocante a prescrição, dispensação e administração destes medicamentos, contribuindo para uma maior interação entre os atores envolvidos na equipe multidisciplinar.

Este trabalho mostra-se inovador, pois há poucos estudos nessa área, busca ser um instrumento informacional e que traga consciência aos profissionais quanto

aos aspectos relacionados a prescrição, dispensação e administração dos antineoplásicos afim de manter o bem-estar e qualidade de vida das crianças.

O estudo poderá identificar possíveis falhas humanas e sistêmicas e propor medidas que auxiliarão os gestores no que tange ao planejamento de estratégias de intervenção e melhorias em prol de uma assistência mais segura para pacientes e profissionais, com foco no uso racional dos medicamentos antineoplásicos.

## ***3 Objetivos***



**3.1 GERAL**

Avaliar prescrições médicas na pediatria de um hospital oncológico do estado da Paraíba com elaboração de um guia farmacoterapêutico para promoção do uso racional de antineoplásicos.

**3.2 ESPECÍFICOS**

- Fazer um levantamento do uso de medicamentos antineoplásicos, identificando quais são as classes terapêuticas mais utilizadas;
- Avaliar as prescrições no tocante as informações imprescindíveis que devem constar, de acordo com a legislação vigente para que se tenha a garantia de uso adequado do tratamento prescrito.
- Elaborar um guia farmacoterapêutico contendo todas as características farmacológicas com foco na farmacocinética, farmacodinâmica e interações medicamento-medicamento ou medicamento-alimento previsíveis dos antineoplásicos pediátricos entre si, e entre outros medicamentos que os pacientes estejam utilizando conjuntamente.

## ***4 Metodologia***

Esse estudo caracteriza-se como retrospectivo, descritivo, transversal, baseado na análise de prescrições médicas de antineoplásicos utilizados na ala infantil que se encontravam arquivadas no Hospital Napoleão Laureano localizado no bairro de Jaguaribe no município de João Pessoa – PB, e que fossem referentes ao período de janeiro a maio de 2015. A amostra configurou-se com 236 prescrições, essas concernente a todas ambulatoriais e internas no referido tempo.

Seguindo as normas e critérios estabelecidos pelo Comitê de Ética da Pesquisa (CEP) da Universidade Federal da Paraíba, realizou-se o contato com o Hospital Napoleão Laureano para fins de obtenção da permissão para realização do estudo, e foi aceito por meio da carta de anuência (ANEXO A) e iniciou-se a pesquisa após liberação do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de número 43915415.0.0000.5188 pelo CEP (ANEXO B).

A coleta destes dados ocorreu no mês de junho de 2015, em dias de disponibilidade dos pesquisadores, e foi feita por meio de um questionário (ANEXO C), desenvolvido com base no Protocolo de Segurança na Prescrição (PSP), uso e administração de medicamentos, o mesmo coordenado pelo Ministério da Saúde e ANVISA em parceria com FIOCRUZ e FHEMIG (Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais), que tinha como finalidade traçar o perfil dos medicamentos antineoplásicos dispensados e das crianças que o utilizavam, além de avaliar o cumprimento da legislação e abordava os seguintes itens: Medicamentos antineoplásicos em uso, neoplasia, o gênero da criança, a faixa etária, a especialidade médica, se o emitente estava corretamente identificado, assim como o usuário, se o nome do medicamento esta de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB), se a prescrição fazia uso de abreviaturas, se a dose ou concentração, forma farmacêutica e quantidade estavam em arábico e por extenso, se a utilização da forma farmacêutica (injetável, comprimido e outros) na prescrição estava acompanhada de todas as informações necessárias para a dispensação e administração segura, no caso de medicamentos de uso endovenoso, intramuscular, subcutâneo e em neuroeixo e plexos nervosos, se a prescrição continha informações sobre diluente (tipo e volume), velocidade e tempo de infusão (para endovenosos).

Os critérios de inclusão da avaliação da prescrição médica foram: proveniente de pacientes em regime ambulatorial e de internamento, que comprovaram algum

câncer e fez uso da quimioterapia no período de janeiro a maio de 2015 e que se enquadrava na faixa etária de 0 a 12 anos de idade.

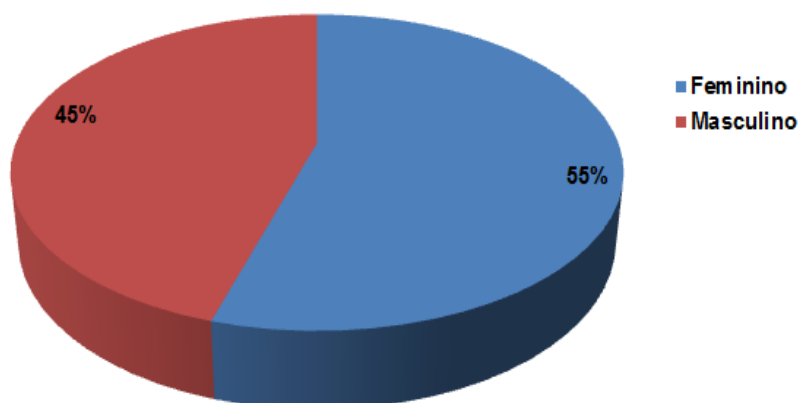
E os critérios de exclusão foram: pacientes pediátricos maiores de 12 de idade, que apresentaram várias outras comorbidades associadas ao câncer, como doença de base e 25 prescrições que não foi possível obtenção de idade do paciente.

Realizou-se análise de percentual e média das informações coletadas, utilizando programa Office Excel® 2010 (Microsoft®) sob estatística descritiva simples. Foi utilizada uma tabela de coleta de dados utilizando o programa Microsoft Office Excel® 2010, em que constaram todos os parâmetros.

## ***5 Resultados***

Diante das 236 prescrições médicas analisadas observou-se que ocorre pouca diferença entre os gêneros acometidos pelo câncer na faixa etária analisada, visto que 55% correspondem ao feminino e 45% ao masculino, como retrata do Gráfico 1.

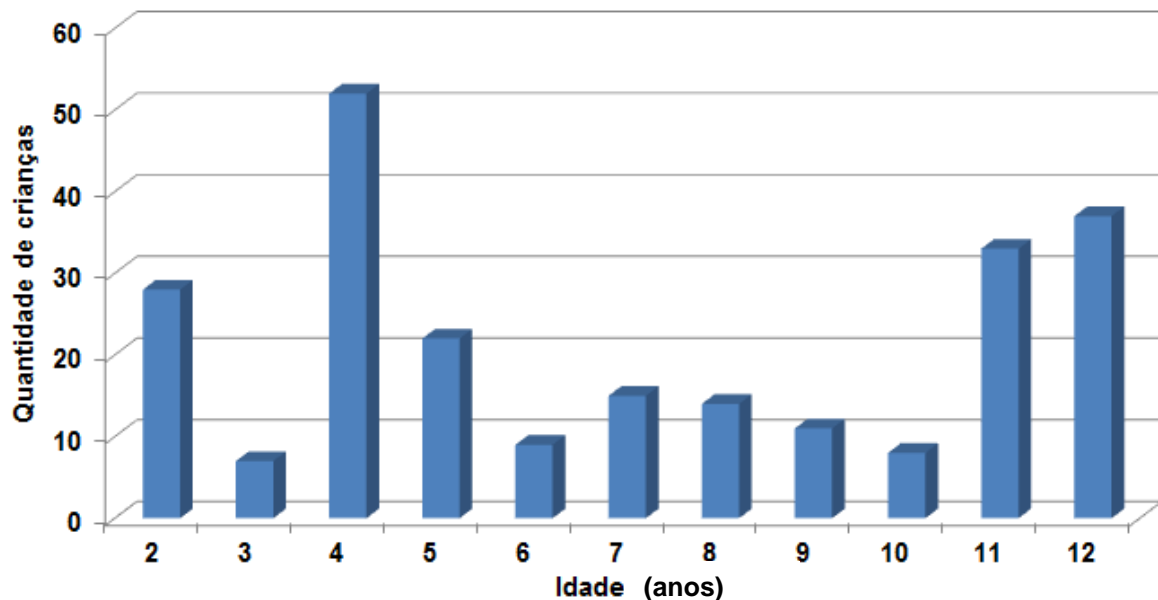
**Gráfico 1** – Distribuição percentual dos pacientes oncopediátricos em 236 prescrições avaliadas no HNL no período de janeiro a maio de 2015



Fonte: CARVALHO, 2015

O Gráfico 2 mostra a incidência de neoplasia nas idades analisadas, observa-se grande prevalência em crianças de 4 anos, correspondente a 52 prescrições e não foi vista nenhuma criança de 0 a 1 ano acarretada por este mal.

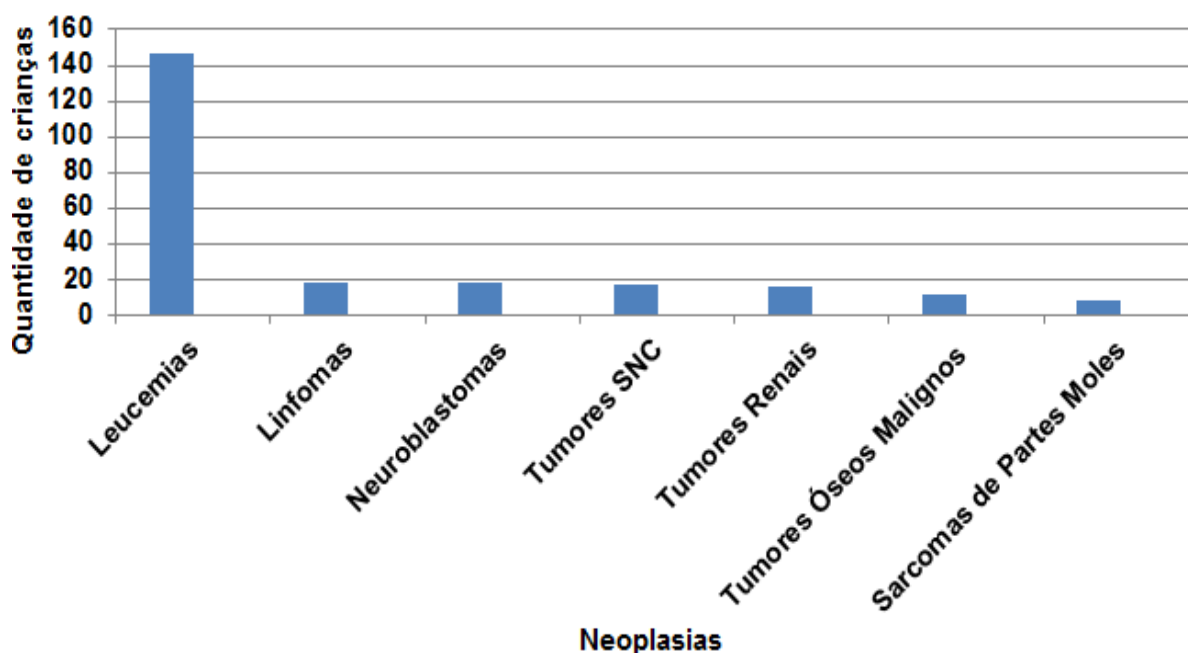
**Gráfico 2** – Quantidade de pacientes oncopediátricos em relação à idade nas 236 prescrições analisadas no HNL no período de janeiro a maio de 2015



Fonte: CARVALHO, 2015

As câncer mais frequentes no grupo estudado, foram leucemias linfóides agudas presente em 147 prescrições seguido dos linfomas e neuroblastomas, contidos em 18 cada, e tumor do SNC, referentes a 17, como demonstra no Gráfico 3.

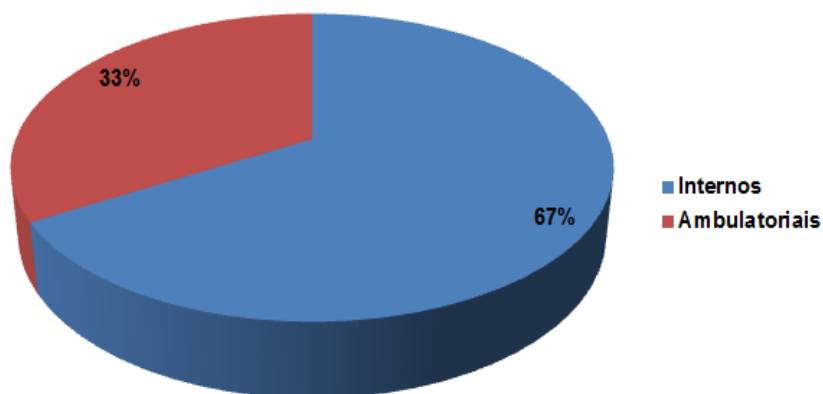
**Gráfico 3** – Incidência de câncer em crianças de 0-12 anos em 236 prescrições analisadas no HNL no período de janeiro a maio de 2015



Fonte: CARVALHO, 2015

Referente à procedência do paciente se o mesmo estava em tratamento ambulatorial ou pediátrico, constatou que 67 % eram internos e consequentemente 33% foram atendidos no ambulatório, mostrado no Gráfico 4.

**Gráfico 4** – Distribuição percentual da procedência (internos ou ambulatorial) dos pacientes oncopediátricos em 236 prescrições avaliadas no HNL no período de janeiro a maio de 2015

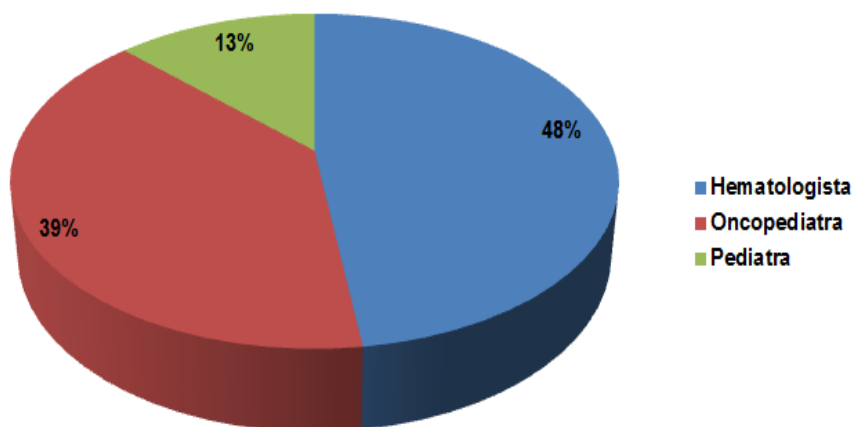


Fonte: CARVALHO, 2015



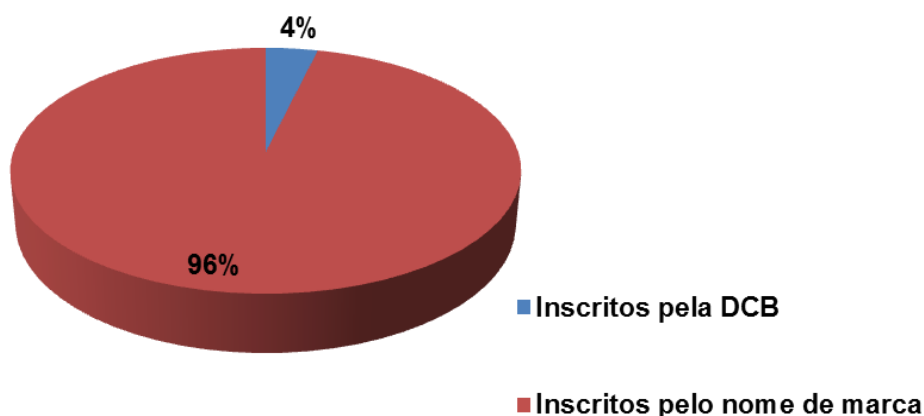
Todos os prescritores possuem especializações, seja ela Pediatria, Hematologia ou Oncopediatria, sendo a maioria das prescrições analisadas feita pelo Hematologista, cerca de 48 %, como retrata o Gráfico 5, e em virtude do cumprimento da Denominação Comum Brasileira por estes, apenas 4 % prescreveram de acordo com a norma vigente, visto no Gráfico 6 e cerca de 94% não fazia uso de abreviaturas em suas prescrições, mostrado no Gráfico 7.

**Gráfico 5** – Distribuição percentual das 236 prescrições oncopediátricas avaliadas no período de janeiro a maio de 2015 em relação às especialidades médicas do prescritor



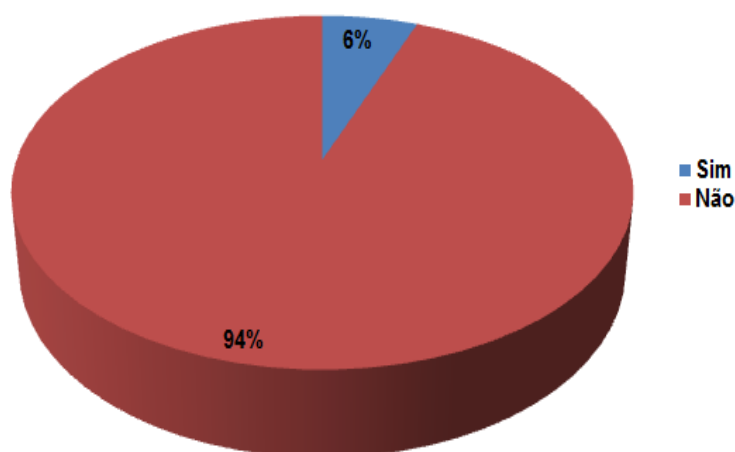
Fonte: CARVALHO, 2015

**Gráfico 6** – Distribuição percentual das 236 prescrições oncopediátricas avaliadas no período de janeiro a maio de 2015 em relação aos medicamentos inscritos na DCB



Fonte: CARVALHO, 2015

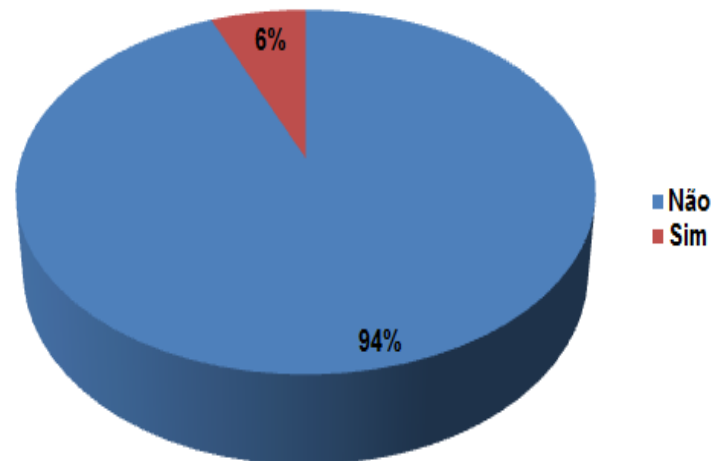
**Gráfico 7** – Distribuição percentual das 236 prescrições oncopediátricas avaliadas no período de janeiro a maio de 2015 em relação a utilização de abreviaturas



Fonte: CARVALHO, 2015

Em razão de umas das normas estabelecida pelo PSP, uso e administração de medicamentos, no caso de medicamentos de uso endovenoso, intramuscular, subcutâneo e em neuroeixo e plexos nervosos, se continha informações sobre diluente (tipo e volume), velocidade e tempo de infusão (para endovenosos), apenas 6% continham essas informação, ressaltado no Gráfico 8.

**Gráfico 8** – Distribuição percentual das 236 prescrições oncopediátricas avaliadas no período de janeiro a maio de 2015 que continham as informações sobre o medicamento de acordo com o estabelecido pela PSP medicamento



Fonte: CARVALHO, 2015

No que diz respeito as classes terapêuticas que as crianças faziam uso, 46% era referente aos agente antimetabólitos, 21% aos Derivados de plantas, 16% aos antibióticos antitumorais, 15% agentes alquilantes e 2% referente a Enzimas, sendo a única manipulada a Asparginase, demonstrado na tabela 1.

**Tabela 1** – Classes de Antineoplásicos prescritos no período de janeiro a maio de 2015 na oncopediatria do HNL

Classe	Quantidade	%
<b>Agentes alquilantes</b>	<b>69</b>	<b>14,93</b>
<b>Agentes antimetabólicos</b>	<b>214</b>	<b>46,33</b>
<b>Antibióticos antitumorais</b>	<b>72</b>	<b>15,58</b>
<b>Derivados de plantas</b>	<b>96</b>	<b>20,78</b>
<b>Enzimas</b>	<b>11</b>	<b>2,38</b>
<b>TOTAL</b>	<b>462</b>	<b>100</b>

Fonte: CARVALHO, 2015

Os medicamentos mais manipulados das classes mais relevantes, foram o metotrexato, referente a aproximadamente 20% das prescrições, mercaptopurina, com a proximadamenre 14% ; ambos referentes aos agentes antimetabólicos; seguido pela vincristina com 15% e 8% referindo-se a doxorrubicina como mostra nas tabelas 2,3,4.

**Tabela 2** – Relação dos agentes antimetabólitos prescritos no período de janeiro a maio de 2015 na oncopediatria do HNL

<b>Agentes antimetabólitos</b>		
<b>Antineoplásicos</b>	<b>Quantidade</b>	<b>% em relação ao total de medicamentos prescritos</b>
<b>Citarabina</b>	<b>52</b>	<b>11,25</b>
<b>Mercaptopurina</b>	<b>62</b>	<b>13,42</b>
<b>Metotrexato</b>	<b>92</b>	<b>19,93</b>
<b>Tioquamina</b>	<b>8</b>	<b>1,73</b>
<b>TOTAL</b>	<b>214</b>	<b>46,33</b>

Fonte: CARVALHO, 2015

**Tabela 3** – Relação dos derivados de plantas prescritos no período de janeiro a maio de 2015 na oncopediatria do HNL

<b>Derivados de plantas</b>		
<b>Antineoplásicos</b>	<b>Quantidade</b>	<b>% em relação ao total de medicamentos prescritos</b>
<b>Entoposideo</b>	<b>14</b>	<b>3,03</b>
<b>Topotecano</b>	<b>8</b>	<b>1,74</b>
<b>Vimblastina</b>	<b>4</b>	<b>0,86</b>
<b>Vincristina</b>	<b>70</b>	<b>15,15</b>
<b>TOTAL</b>	<b>96</b>	<b>100</b>

Fonte: CARVALHO, 2015

**Tabela 4** – Relação dos antibióticos antitumorais prescritos no período de janeiro a maio de 2015 na oncopediatria do HNL

<b>Antibióticos antitumorais</b>		
<b>Antineoplásicos</b>	<b>Quantidade</b>	<b>% em relação ao total de medicamentos prescritos</b>
<b>Bleomicina</b>	<b>7</b>	<b>1,51</b>
<b>Dactinomicina</b>	<b>15</b>	<b>3,24</b>
<b>Daunorrubicina</b>	<b>8</b>	<b>1,73</b>
<b>Doxorrubicina</b>	<b>39</b>	<b>8,44</b>
<b>Idarrubicina</b>	<b>1</b>	<b>0,21</b>
<b>Mitoxantona</b>	<b>2</b>	<b>0,43</b>
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

Fonte: CARVALHO, 2015

Todas as prescrições analisadas foram digitalizadas, nenhuma possuía identificação completa do paciente, tendo uma que não possuía o carimbo médico, não portando também dose ou concentração, forma farmacêutica e quantidade em arábico e por extenso, assim como a utilização da forma farmacêutica (injetável, comprimido e outros) na prescrição que deveria ser acompanhada de todas as informações necessárias para a dispensação e administração segura.

## ***6 Discussão***

Como afirma a RCBP o câncer infantil é incidente em ambos os gêneros no município de João Pessoa, com pouca discrepância entre os mesmos, corroborando com o exposto que apresentou porcentagens aproximadas.

KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009, afirma que ao contrário dos padrões de incidência nos adultos onde as taxas de câncer costumam aumentar rapidamente com o passar do tempo, existe uma faixa etária relativamente ampla no grupo pediátrico com dois picos - o primeiro no início da infância e o segundo na adolescência, sendo de acordo com o que foi visto no estudo que teve-se um pico aos 4 anos de idade e outro pico no início da adolescência aos 12 anos.

Afirma RIES (1999) que a faixa etária norte americana compreendida entre 0 a 12 anos a leucemia linfática aguda (LLA) foi o tumor mais comum, correspondendo a 23% dos cânceres e os tumores de Sistema Nervoso Central (SNC) corresponderam a 22,1%. Os outros tipos de tumores sólidos mais comuns foram o neuroblastoma (7,7%) e linfoma não-Hodgkin (5,9%). As informações publicadas pelo Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do Hospital Erasto Gaertner, em Curitiba, para o período de 2000 a 2004, os pacientes pediátricos (menores de 15 anos) representaram 2,4% do total de casos de cânceres, e também os mais frequentes para os casos pediátricos foram leucemias (23,1%), linfomas (16,0%) e os tumores do SNC (13,1%) (INCA, 2008).

As informações vão de encontro ao que foi analisado nos resultados da referente pesquisa, que afirma que as LLA prevaleceram sobre as demais câncer seguidas pelos tumores sólidos e tumores do SNC.

Apesar do que se encontra na literatura pediátrica, na qual diz que o atendimento ambulatorial vem crescendo devido ao advento de inovação como a bombas de infusão programáveis, esquema de quimioterapias orais, alta hospitalar precoce com suporte externo intensivo e serviços de saúde domiciliar (KLIEGMAN; BEHRMAN; HAL, 2009), o que foi mostrada na análise contradiz, pois observa-se alto índice de internos superando os valores dos ambulatoriais, porém possa ser que este número venha realmente aumentando, mas nosso estudo não possibilita esta análise pois a amostragem foi dos cinco primeiros meses de 2015.

Um dado que deve ser ressaltado é que todos os prescritores possuem especialização médica, seja ela referente à faixa etária, ao câncer infantil ou em um dos locais principais onde ocorre a carcinogênese, o sangue. Estes por sua vez



faziam uso muito pouco de abreviaturas, ponto relevante, pois este ato aumenta a chance de erro de prescrição por seu potencial de confusão e falhas de comunicação (ABUSHAIQA et al., 2007; NÉRI; VIANA; CAMPOS, 2008; ROSA et al., 2009).

Como relata resolução da ANVISA nº 10/01, que determina que no âmbito do SUS todas as prescrições devem ser feitas pelos nomes genéricos, utilizando-se a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou a Denominação Comum Internacional (DCI) indo à concordância com o PSP, uso e administração de medicamentos, porém isto não foi visto na análise das prescrições médicas, pois em grande maioria estas não estavam seguindo nenhum dos parâmetros corrente tanto na lei quanto no protocolo.

Recomenda-se a utilização de prescrições digitadas e eletrônicas como forma de melhorar a legibilidade das mesmas, o que foi observado no serviço, no qual todas as prescrições encontravam-se digitalizadas. Nesses casos, recomenda-se, para a impressão, o uso de formulários sem pauta, para evitar erros de medicação ocasionados pelo encontro das linhas com letras e números da prescrição.

Embasado pelo PSP que afirma que o prescritor deverá registrar na prescrição qualquer informação que considere relevante para que a assistência ao paciente seja segura e efetiva, ponto este que não foi observado, pois as prescrições continham somente o nome do medicamento, faltando ressaltar informações sobre seu diluente, velocidade de tempo de infusão.

O PSP ainda cita que a identificação do prescritor deverá ser realizada contendo o nome completo e número de registro do conselho profissional e assinatura. Esse registro poderá ser manuscrito ou com a utilização de carimbo contendo os elementos de identificação. A identificação do prescritor deverá ser legível para conferir autenticidade à prescrição, todas as prescrições possuíam essas informações, com exceção de apenas uma a qual não estava presente o carimbo médico.

Em relação à identificação do paciente na prescrição realizada no âmbito ambulatorial está deve conter, no mínimo, informações como, nome completo do paciente endereço; e data de nascimento. A identificação do paciente na prescrição hospitalar deve ser realizada em formulário institucional e conter, no mínimo, as seguintes informações: nome do hospital; nome completo do paciente; número do

prontuário ou registro do atendimento; leito; serviço; enfermaria/apartamento; e andar/ala, o que foi constatado que em todas as prescrições analisadas nenhum possuía informações completas, contendo apenas nome do paciente por extenso e idade, em alguns casos a idade também não estava presente sendo preciso consultar a mesma em um sistema operacional do hospital indo contra as normas ditadas pelo PSP.

A utilização da apresentação farmacêutica (injetável, comprimido e outros) na prescrição deve ser acompanhada de todas as informações necessárias para a dispensação e administração seguras (NASCIMENTO; ROSA; HARADA, 2013), sendo que nenhuma prescrição apresentava tais dados e algumas (raras) possuíam a definição da velocidade de infusão na prescrição, que é considerado a melhor evidência científica disponível, assim como as recomendações do fabricante do medicamento, evitando-se a ocorrência de eventos adversos passíveis de prevenção (NASCIMENTO; ROSA; HARADA, 2013).

Para medicamentos cujas doses são dependentes de peso, superfície corporal e *clearance* de creatinina, recomenda-se que o prescritor anote tais informações na prescrição, para facilitar a análise farmacêutica (PSP, 2013). No estudo em questão como se trata de antineoplásicos no âmbito infantil, que dependem do peso ou superfície corpórea para o preparo das doses, em todas as prescrições médicas constava.

Néri, Viana e Campos (2008) dizem que para obtenção de dose certa verificar a unidade de medida utilizada na prescrição, em caso de dúvida ou medidas imprecisas (colher de chá, colher de sopa, ampola), consultar o prescritor e solicitar a prescrição de uma unidade de medida do sistema métrico. Tais medidas foram vistas em determinadas prescrições, principalmente referente à ambulatorial.

O sistema métrico deverá ser adotado para expressar as doses desejadas. As unidades de medidas não métricas (colher, ampola, frasco) devem ser eliminadas das prescrições, quando utilizadas isoladamente para expressar a dose e a utilização da forma farmacêutica (injetável, comprimido e outros) na prescrição deve ser acompanhada de todas as informações necessárias para a dispensação e administração segura o que afirma o Protocolo já citado, porém mais outra vez as normas não foram seguidas pelo serviço (PSP, 2013).

Em relação à quimioterapia em uso pelas crianças, observou-se maior utilização da classe dos agentes antimetabólitos destacando para enorme demanda de metotrexato, antagonista do folato, e mercaptopurina, análogo de purinas, sendo o primeiro e o segundo medicamento mais utilizado pela faixa etária em estudo, muitas vezes usados concomitantemente para tratamento de diversos pacientes o que já era previsto por ser um dos medicamentos mais utilizados na quimioterapia.

O metotrexato junto a citarabina, ciclofosfamida e bleomicina que foram outros antineoplásicos comumente usados têm sido associadas à toxicidade pulmonar, no qual o tratamento quimioterápico pode provocar diminuição da força muscular respiratória e alteração dos volumes pulmonares afirma Ferreira, 2004.

Vale ressaltar sobre a mercaptopurina, que é bastante utilizada no tratamento das leucemias, justificando sua grande demanda por ser destinada a neoplasia mais frequente, e em uso por grande parte dos pacientes ambulatoriais, porém o que acontecia com frequência era o prescritor indicar 1/2, 1/4 3/4 do comprimido para ser administrado ao paciente, isso sendo incoerente a sua apresentação farmacológica, por ser um comprimido, dificultando o fracionamento pelos farmacêuticos, e interferindo na dose precisa, mas por se tratar de um grupo de risco, que são as crianças, o risco e benefício deve ser levado em consideração.

Estes já citados possuem efeitos principalmente por bloquearem bioquimicamente a síntese do DNA, sendo análogos estruturais de metabólitos envolvidos na biossíntese de ácidos nucléicos e por sua vez bloqueando as enzimas necessárias a esse processo, tendo atuação restrita a fase S do ciclo celular (ALMEIDA et al., 2005).

Derivados de plantas e antibióticos antitumorais foram as outras classes mais utilizadas no presente estudo, destacando para os medicamentos em especial vincristina e doxorrubicina respectivamente. A Vincristina é um alcaloide citotóxico natural da vinca, atua como agente antimitótico específico para a fase M e S do ciclo celular. Ela é utilizada em protocolos para tratamento de leucemias, doença de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, tumor de Wilms, neuroblastoma e rabdomyossarcoma (SIEBEL; MARCHIORO; BUENO, 2012).

Doxorrubicina atua intercalando-se a dupla hélice do DNA, formando complexo ternário com topoisomerase II e DNA, desencadeando a apoptose celular.

Está presente em protocolos de tratamento para leucemias, linfomas, sarcomas ósseos, neuroblastoma, entre outros (SIEBEL; MARCHIORO; BUENO, 2012).

Em suma os antineoplásicos eram apropriados para as crianças, ou seu risco x benefício deveria ser avaliado, mas não possuía dose padronizada, isto aceito pela dificuldade de se estabelecer uma dose precisa para crianças, que é um grupo que esta em constante desenvolvimento, só um único medicamento segundo o Guia de Medicamentos de Viana e Silva se caracterizava contra-indicado para crianças foi a cisplatina, a mesma estava presente em apenas duas prescrições.

## ***7 Conclusões***

Além das funções básicas do farmacêutico hospitalar de selecionar (padronizar), requisitar, receber, armazenar, dispensar e controlar os medicamentos percebe-se que este profissional, voltado à oncologia também desenvolve outras atividades de grande importância para um serviço de saúde seguro e de qualidade.

Para garantia da prevenção dos erros de medicação, todos os profissionais da saúde devem estar envolvidos neste sistema. De forma geral, o médico é responsável pela prescrição; o farmacêutico, pela verificação da prescrição médica, manipulação e dispensação e o enfermeiro, pela administração.

A literatura aponta que o papel do farmacêutico na oncologia além de administrativo é também clínico, cooperando com outros profissionais no desenho do plano terapêutico, na análise da prescrição e no monitoramento dos pacientes, visando melhorar a qualidade do serviço de saúde.

Ressaltou-se a importância do auxílio acadêmico com o intuito de contribuir com o serviço oncopediátrico ao elaborar o guia farmacoterapêutico com o intuito de auxiliar os profissionais nas decisões em relação ao preparo, administração e acompanhamento do uso de medicamentos antineoplásicos, pois espera-se evitar erros de medicação, alertando os profissionais de saúde diante da gravidade destes medicamentos, especialmente por se tratarem de medicamentos potencialmente perigosos.

Dessa forma, esse profissional que exerce com prudência, consciência e responsabilidade o papel de garantir que o tratamento antineoplásico esteja prescrito corretamente, beneficia o tratamento do paciente oncológico, com qualidade e segurança. Isso também proporciona uma oportunidade única de interação com a equipe assistencial e com o paciente, que neste caso é um grupo de risco, as crianças, que podem ter seus efeitos colaterais exacerbados com facilidade. E com isso este trabalho mostra dados relevantes para que seja necessária a inserção do farmacêutico para garantir que o uso racional de medicamentos seja realizado.

## ***Referências***

ABUSHAIQA, M. E.; ZARAN, F. K.; BACH, D. S.; SMOLAREK, R. T.; FARBER, M. S. Educational interventions to reduce use of unsafe abbreviations. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 64, n. 11, p. 1170-1173, 2007

ALMEIDA, V. D.; LEITÃO, A.; REINA, L. D. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPES, M. T. P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, Minas Gerais, v. 28, n.1, p.118-29,2005.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/RACINE\\_RAM.pdf](http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/RACINE_RAM.pdf)>. Acesso em: 20 de dezembro de 2014.

BONASSA, E.M.A. **Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2012.

BONASSA, E.M.A. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 2ª ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2000.

BRAGA, E.P.; LATORRE, M.R.D.O.; CURADO, M.P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v.18, n.1, p.33-44, 2002.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente**. 2ª ed. Rio de Janeiro: INCA, 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

CAMARGO, B. ; LOPES, L. F. **Pediatria oncologia: Noções fundamentais para o Pediatra**. São Paulo: Lerner, 2000.p. 01-175.

CARVALHO, P. R., CARVALHO, C. G.; ALIEVI, P. T.; MARTIN BIANCHO, J.; TROTTA, E. A Identificação de medicamentos " não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **Jornal de Pediatria**. Porto Alegre, v. 79, n. 5, p. 397-402, 2003.

CASSIANI, S. H. B.; Teixeira, T. C. A.; Opitz, S. P.; Linhares J. C. O sistema de medicação nos hospitais e sua avaliação por um grupo de profissionais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. São Paulo, v. 39, n. 3, p. 280-287, 2005.

CHARNEY, E.; BYNUM R.; ELDREDGE D.; FRANK, D.; MACWHINNEY, J. B.; MCNABB, N.; SCHEINER, A.; SUMPTER, E. A.; IKER, H. How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice. **Pediatrics**, v. 40, n.3, p.188-95,1997



CICOGNA; C. E.; NASCIMENTO, L. C.; DE LIMA, R. A. G. Crianças e adolescentes com câncer: experiências com a quimioterapia. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 18, n. 5, p. 864-872, 2010.

COSTA, E. C. **Segurança na administração de medicamentos antineoplásicos: conhecimentos e ações de profissionais de enfermagem**. 143 fl. 2012. Dissertação (Mestrado em Enfermagem/Enfermagem no cuidado à saúde humana) – Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Goiás, Goiânia. 2012.

CUPERTINO, A.; MARCONDES, M. A.; GATTI, R. M. Estudo retrospectivo das reações adversas e interações medicamentosas na quimioterapia no tratamento do câncer de mama: relato de caso. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde/Revista de Atenção à Saúde**, v. 6, n. 17, 2010.

DE OLIVEIRA, K. C. X. **Criança, adolescente e família frente ao diagnóstico com câncer**. 2014. 76f. Trabalho de conclusão de Curso- Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo.

DA SILVA, L. F.; REIS, P. E. D. Avaliação do conhecimento da equipe de enfermagem sobre riscos ocupacionais na administração de antineoplásicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n. 3, p. 311-320, 2010.

ELMAN, I.; SILVA, M. E. M.P. Crianças Portadoras de Leucemia Linfóide Aguda: Análise dos Limiares de Detecção dos Gostos Básicos **Revista Brasileira de cancerologia**. v. 03, n. 53, p. 297-303, 2007. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_53/v03/pdf/artigo3.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_53/v03/pdf/artigo3.pdf)>. Acesso em: 01 abr 2014.

FERREIRA, G. FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA E VOLUME CORRENTE EM CRIANÇAS SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 8, n.10, p. 41-41, 2004.

FRÜHWALD, M.C.; RUTKOWSKI S. Tumors of the central nervous system in children and adolescents. **Dtsch Arztebl Int.** v. 108, n. 22, p. 390, 2011.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**. v.144, n. 5, pp. 646-674, 2011.

HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS. **Cancerologia Cirúrgica**. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos, c2014. Disponível em: Acesso em: 01 maio 2015.

HIRA, A. Y.; LOPES, T. T.; ZUFFO, M. K.; LOPES, R. D. D. ONCOPEDIATRIA: Projeto de telesaúde em oncologia pediátrica. Proceedings of the IX Congresso Brasileiro de Informatica Médica. Ribeirão Preto, Brasil. 2004

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (BRASIL). **Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Instituto Ronald McDonald. – 2. ed. rev. ampl., 2. reimp. – Rio de Janeiro: Inca, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Câncer**. Tratamento. Tratamento do Câncer. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=483](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=483)>. Acesso em 11 janeiro 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente. 2.ed. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

KLIEGMAN, R.; BEHRMAN, R.E.; HAL, B.J. **TRATADO DE PEDIATRIA**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

KRONBAUE, Z. M. S.; TYLLMANN, C.; ESCOVAR, C. E.; MARCON, I. M. Uso da Quimioterapia no tratamento da retinoblastoma: avaliação retrospectiva. **Arq.Bras.Oftalmol**.v.63,n.6.p.481-486,dez/2000.Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/abo/v63n6/9614.pdf>>.Acesso em: 10 maio 2014.

LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYEYASU, H. **Oncologia para Graduação**. 3 ed. São Paulo:Lemar. 2013.

LOPES, A.; IYEYASU, H.; CASTRO, R. M. **Oncologia para Graduação**. 2ed. São Paulo. Tecmed. 2008.

LOPES JÚNIOR, L.C.; SILVA, G.P.; NASCIMENTO, L.C.; LIMA, R.A.G. **Cuidados de enfermagem a criança e o adolescente com câncer e sua família** in: Associação Brasileira de Enfermagem. Porto Alegre: ArtMed Panamericano.2015.

MARCONDES, E. Pediatria básica: Tomo II – Pediatria Clínica Geral in: **Oncologia**.9º ed.São Paulo: Sarvier, 2003. p 921-953.

MARTINS, I.; ROSA, H.V.D.; DELLA, H. C. Considerações toxicológicas da exposição ocupacional aos fármacos antineoplásicos. Revista brasileira de medicina do trabalho,v.2, n.2 , 118-25, Abr-Jun, 2004 Disponível em: <<http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd49/rbmt05.pd>> Acesso em 15/07/2015.

MELARAGNO, R.; CAMARGO, B. **Oncologia pediátrica: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Atheneu; 2013

MONTEIRO, A.B.C.; NICOLETE, M.G.P; MARZIALE, M.H.P.; ROBAZZI M.L.C.C. Manuseio e preparo de antineoplásicos: uma colaboração ao processo reflexivo da conduta da enfermagem. **Revista latino-americana de enfermagem**, Ribeirão Preto, v.7, n.5, p.129-131. 1999.

MUTTI, C.F.; PAULA, C.C.; SOUTO, M.D. Assistência à Saúde da Criança com Câncer na Produção Científica Brasileira. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Ribeirão Preto, v.56, n.1, p.71-83. 2010.

NASCIMENTO, M.M.G.; ROSA, M.B.; HARADA, M.J.C.S. Prevenção de erros de administração de medicamentos no sistema de saúde. **Rev Meio de Cultura Hospitalar**. n 52, p18-22. 2013.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer topics [internet]. Bethesda: NCI; 2012 [acesso em 2015 jun 13 ]. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics>

NÉRI, E.D.R.; VIANA, P.R.; CAMPOS, T.A. Dicas para uma boa prescrição hospitalar. 2008. Disponível em: <[http://www.huwc.ufc.br/arquivos/biblioteca\\_cientifica/1261588761\\_49\\_0.pdf](http://www.huwc.ufc.br/arquivos/biblioteca_cientifica/1261588761_49_0.pdf)>

Organização Mundial da Saúde. **Programa de ação sobre medicamentos essenciais. Guia para a boa prescrição médica**. Porto Alegre: ArtMed; 1998.

PIZZO, P.A.; POPLACK, D.G. **Principles and practice of pediatric oncology**. Philadelphia: Lippincott; 2006.

RIES, L.A.G.; SMITH, M.A.; GURNEY, J.G.; LINET, M.; TAMRA, T.; YOUNG, J.L. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995 [monograph on the Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 1999 [cited 2008 out 2]. Available from: <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>.

PEREIRA, T. F. A. M.; DE ASSIS, D. L.; ALVES, G. V.; CHAVES, A. F. L.; DE VASCONCELOS, H. C. A.; ROCHA, R. S.; ORIÁ, M. O. B.; **Perfil de crianças em tratamento para o câncer em um centro de referência em fortaleza-ce**. In: 11º Congresso Internacional da Rede Unida. 2014.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ROSA, M.B.; PERINI, E.; ANACLETO, T.A.; NEIVA, H.M.; BOGUTCHI, T. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. **Revista de Saúde Pública**. Minas Gerais, v. 43, n. 3, p. 490-8, 2009.

Rubin, E.; Rubin, R.; Aaronson, S. Neoplasia. **Rubin E. Rubin patologia: bases clínico-patológicas da medicina**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

SANO, P. Y.; MASOTTI, R. R.; SANTOS, A. D.; CORDEIRO, J. A. Avaliação do nível de compreensão da prescrição pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, p. 140-145, 2002

SECOLI, S.R.; PADILHA, K.G. Polifarmácia em leucemia mielóide aguda: administração e interação de medicamentos. **Prática Hospitalar**, São Paulo, v.37, n.17, p.78-85. 2005.

SIEBEL, R. S.; MARCHIORO, M. K.; BUENO, D. Estudo de prescrições de Antineoplásicos e antimicrobianos em uma unidade de oncologia pediátrica. **Revista HCPA**, v.32, n.3, p. 303-310. 2012.

SIEGEL, R.; MA, J.; ZOU, Z.; JAMAL, A. Cancer statistics. **CA: A cancer journal for clinicians**, EUA, v.64, n.1, p. 9–29. 2014.


STELIAROVA-FOUCHER, E.; STILLER, C.; LACOUR, B.; KAATSCH, P. International classification of childhood cancer. **Cancer**, EUA, v.103, n.7, p.1457-1467. 2005

SOBOPE. Sociedade Brasileira de Oncologia pediátrica. Portaria nº 840, de 8 de setembro de 2014. Disponível em:<<http://www.r2cpres.com.br/v1/2014/10/09/sociedade-brasileira-de-oncologia-pediatria-sobope/>> Acesso em 19 Fevereiro 2015.

TEREZAKIS, S.A.; METZGER, M.L.; HODGSON, D.C.; SCHWARTZ, C.L.; ADVANIR, F. C.R. Appropriateness Criteria Pediatric Hodgkin Lymphoma. **Pediatr Blood Cancer**. Julho,2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em : <<http://www.who.int>> acesso em: 20/07/2015 (2015).

***Anexo***

**Anexo A: Carta de anuência do Hospital Napoleão Laureano**

**Hospital  
Napoleão  
Laureano**  
*Centro de Estudos Mário Kröeff*

**PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HNL**

Avaliamos o Projeto de Pesquisa “**AVALIAÇÃO DA PRESCRIÇÃO MÉDICA NA PEDIATRIA DE UM HOSPITAL ONCOLÓGICO DO ESTADO DA PARAÍBA: ENFOQUE NA OBTENÇÃO DE UMA MELHOR QUALIDADE DE VIDA NA ONCOPEDIATRIA**”, e, em nossa avaliação, o Hospital Napoleão Laureano poderá participar como instituição colaboradora do referido projeto; ressaltamos ainda que o projeto em questão não utilizará seres humanos..

Solicitamos parecer da Direção Geral do Hospital Napoleão Laureano quanto adequação do referido projeto às necessidades de rotina dessa instituição.


João Pessoa, 13 de março de 2015.

*Dr. Igor Lemos Duarte*  
Médico Oncologista  
CRM 52926

**Dr. Igor Lemos Duarte**  
Pres. do CEMAK  
Pres. da Comissão de Ética Médica do HNL

*Autografo*  
16.03.15

*Dr. Pericles Nóbilio Serodim Filho*  
Hospital Napoleão Laureano  
Diretor Geral

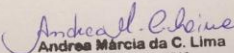
**Anexo B: Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE)**

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**CERTIDÃO**

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 3ª Reunião realizada no dia 23/04/2015, o Projeto de pesquisa intitulado: **“AVALIAÇÃO DA PRESCRIÇÃO MÉDICA NA PEDIATRIA DE UM HOSPITAL ONCOLÓGICO DO ESTADO DA PARAÍBA: ENFOQUE NA OBTENÇÃO DE UMA MELHOR QUALIDADE DE VIDA NA ONCOPEDIATRIA”**, da pesquisadora Bagnólia Araújo da Silva. Protocolo 0182/15. CAAE: 43915415.0.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.

  
Andree Márcia da C. Lima  
Mat. SIAPE 1117510  
Secretária do CEP-CCS-UFPB

---

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba  
Campus I – Cidade Universitária - 1º Andar - CEP 58051-900 – João Pessoa – PB  
☎ (83) 3216 7791 – E-mail: eticacsufpb@hotmail.com

**Anexo C: Questionário****Medicamentos antineoplásicos**

---

**Neoplasia**

---

**Aspectos do usuário**

**Gênero :**    ☐ Feminino    ☐ Masculino

**Idade:** ☐ 0-2    ☐ 3-5    ☐ 6-9    ☐ 10-12

**Especialidade médica:** ☐ Oncopediatria    ☐ Clínico geral outro: \_\_\_\_\_

**Aspectos da prescrição**

**Identificação do emitente:** Formulário do médico ou da instituição constando nome, endereço e CRM.

☐ Sim    ☐ Não

**Identificação do usuário:** Nome, número do prontuário ou registro do atendimento, leito, serviço, enfermaria/apartamento, andar/ala

☐ Sim    ☐ Não

**Nome do medicamento ou da substância de acordo com a DCB**

☐ Sim    ☐ Não

**Uso de abreviaturas**

☐ Sim    ☐ Não

**Dosagem ou concentração, forma farmacêutica e quantidade EM ARÁBICO E POR EXTENSO.**

☐ Sim    ☐ Não

**A utilização da forma farmacêutica (ampola, frasco, comprimido e outros) na prescrição deve ser acompanhada de todas as informações necessárias para a dispensação e administração segura.**

☐ Sim    ☐ Não

**Para medicamentos de uso endovenoso, intramuscular, subcutâneo e em neuroeixo e plexos nervosos, a prescrição contém informações sobre diluente (tipo e volume), velocidade e tempo de infusão (para endovenosos).**

☐ Sim    ☐ Não



# ***Apêndice***

Apêndice A:

# Guia farmacoterapêutico de antineoplásicos na oncopediatria do Hospital Napoleão Laureano



**CLASSES DOS ANTINEOPLÁSICOS UTILIZADOS NA ONCOPEDIATRIA****1. AGENTES ALQUILANTES****1.1 MOSTARDAS NITROGENADAS**

Ciclofosfamida 1 g injetável (Frasco-ampola)

Ciclofosfamida 50 mg (Comprimido)

Ifosfamida 1 g injetável (Frasco-ampola)

Ifosfamida 2 g injetável (Frasco-ampola)

**1.2 TRIAZENOS**

Dacarbazina 100 mg injetável (Frasco-ampola)

Dacarbazina 200 mg injetável (Frasco-ampola)

**1.3 COMPOSTOS DE PLATINA**

Carboplatina 450 mg/45 mL injetável (Frasco-ampola diluída)

Carboplatina 50 mg injetável (Frasco-ampola)

Carboplatina 150 mg injetável (Frasco-ampola)

Cisplatina 50 mg/50 mL injetável (Frasco-ampola)

Cisplatina 100 mg/100 mL injetável (Frasco-ampola)

**2. AGENTES ANTIMETABÓLITOS****2.1 ANÁLOGOS DO ÁCIDO FÓLICO**

Metotrexato 50 mg/2 mL injetável (Frasco-ampola)

Metotrexato 1 g/10 mL injetável (Frasco-ampola)

Metotrexato 5 g/50 mL injetável (Frasco-ampola)

Metotrexato 500 mg/20 mL injetável (Frasco-ampola)

Metotrexato 2,5 mg (Comprimido)

**2.2 ANÁLOGOS DAS PIRIMIDINAS**

Citarabina 100 mg injetável (Frasco-ampola)

Citarabina 500 mg/25 mL injetável (Frasco-ampola)

Citarabina 500 mg/5 mL injetável (Frasco-ampola)

Citarabina 1 g/10 mL injetável (Frasco-ampola)

### 2.3 ANÁLOGOS DA PURINA

Mercaptopurina 50 mg (Comprimido)

Tioguanina 40 mg (Comprimido)

### 3. ANTIBIÓTICOS ANTITUMORAIS

Bleomicina 15 UI injetável (Frasco-ampola)

Dactinomicina 500 µg injetável (Frasco-ampola)

Daunorrubicina 20 mg injetável (Frasco-ampola)

Doxorrubicina 50 mg injetável (Frasco-ampola)

Doxorrubicina lipossomal 20 mg/10 mL injetável (Frasco-ampola)

Idarrubicina 10 mg injetável (Frasco-ampola)

Mitoxantrona 20 mg/10 mL injetável (Frasco-ampola)

### 4. DERIVADOS DE PLANTAS

#### 4.1 ALCALÓIDES DA VINCA

Vimblastina 10 mg/10 mL injetável (Frasco-ampola)

Vincristina 1 mg/1 mL injetável (Frasco-ampola)

#### 4.2 EPIPODOFILOTOXINAS

Etoposídeo 100 mg/5 mL injetável (Frasco-ampola)

Etoposídeo 50 mg (Cápsula)

#### 4.3 INIBIDORES DA TOPOISOMERASE

Topotecano 4 mg (Frasco-ampola)

### 5 ENZIMAS

Asparaginase 10.000 UI injetável (Frasco-ampola)

## MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS UTILIZADO NA ONCOPEDIATRIA

### ASPARAGINASE Elspar®

#### Apresentação

Asparaginase 10.000 UI injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Enzimas.

**Farmacocinética:** Não é absorvido por via oral, requerendo administração por vias intramuscular (IM) (preferida por ser menos imunogênica) ou endovenosa (EV). Após a administração intramuscular, atinge pico sérico em 14 a 24 horas. Pequena fração atravessa a barreira hematoencefálica; as concentrações no líquido não chegam a 1% das plasmáticas. O volume de distribuição varia entre 4,8 e 7 L/kg. A meia-vida plasmática é dose-dependente, variando, respectivamente, de 8-30 horas a 39-49 horas, após a administração endovenosa ou intramuscular. Desconhece-se o processo de eliminação. Apenas traços aparecem na urina após administração intravenosa.

**Mecanismo de ação:** Seu mecanismo de ação antineoplásico está baseado na capacidade de diminuir os níveis circulantes de asparagina, substância que algumas células leucêmicas, em particular as da leucemia linfocítica aguda, são incapazes de elaborar e obtêm de uma fonte extracelular. As células normais não são afetadas porque são capazes de sintetizar a asparagina que necessitam. A redução plasmática de L-asparagina provocada pela L-asparaginase significa a interrupção do suprimento do aminoácido a essas células e sua consequente incapacidade para sintetizar proteínas.

#### Posologia

- **Crianças:**  
EV: Infusão para indução: 1.000 UI/kg/dia por 10 dias; Consolidação: 6.000-10.000 UI/m<sup>2</sup>/dia por 14 dias.  
IM.: 6.000 UI/m<sup>2</sup> nos dias 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25 e 28.
- **Dose de teste:** 2 UI, por via intradérmica, antes da primeira dose de asparaginase, ou antes do reinício da terapia após hiato de vários dias.  
Atenção: teste intradérmico negativo não afasta a possibilidade de desenvolvimento de reações alérgicas.

**Preparo/Administração:** Via de administração: IM ou EV. Para administração IM, reconstituir com 2mL de SF. Para administrar EV, reconstituir com 5mL de água destilada (AD) ou soro fisiológico (SF), e diluir com 50mL a 100mL de SF ou soro glicosado (SG), administrar por no mínimo 30min. Evitar agitação excessiva do frasco. Descartar soluções turvas. Estabilidade: Após reconstituição ou diluição, e estável por 8h SR.

**Ajuste Renal:** Não administrar se *clearance* de creatinina (ClCr) < 60mL/min.

### Alerta

**ORIENTAÇÕES:** Reações de hipersensibilidade, incluindo choque anafilático, podem ocorrer em até 30% dos pacientes. O produto causa irritação se entra em contato com a pele ou mucosas. Manuseá-lo com cuidado.

**PRECAUÇÕES:** É um medicamento vesicante. Aplicada através da veia periférica exclusivamente por enfermagem especializada. Quando aplicada através de cateteres certificar-se sempre de retorno venoso franco antes da aplicação.

**MONITORIZAÇÃO:** Monitorar função hepática, amilase, fibrinogênio e coagulograma durante o tratamento.

**CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO):** Insuficiência hepática; infecção; herpes zoster; paciente que tenham se submetido recentemente a terapias com antineoplásicos ou radiação; varicela.

**POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS:** Açúcar na urina; agitação; alterações no sangue; aumento da amônia no sangue; aumento da glicose no sangue; aumento de nitrogenados no sangue; aumento do volume da urina; aumento ou diminuição no total de lipídios; choque anafilático; cólica; confusão mental; perda de peso; doença renal; cefaleia; elevação das transaminases no sangue; elevação dos níveis de fosfatase alcalina e bilirrubina; erupção cutânea; falta de apetite; inflamação na boca; náuseas, pancreatite hemorrágica, pequenos pontos de hemorragia, sangue nas fezes, sonolência; hepatotoxicidade; tremor; urticária; vômito.

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** Este medicamento pode diminuir a ação de : metotrexato, vacina de vírus mortos; pode sofrer ou provocar aumento de reações adversas com: corticosteroides, vacinas de vírus vivos; vincristina; pode aumentar a taxa de ácido úrico, exigindo ajustes de doses de: alopurinol; colchicina;

probenecida; sulfimpirazona; descontinuar o uso do produto ao primeiro sinal de insuficiência renal ou de pancreatite.

**BLEOMICINA** Blenoxane®**Apresentação**

Bleomicina 15 UI injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Antibióticos Antitumorais.

**Farmacocinética:** A absorção por vias intramuscular e intrapleural produz nível sérico correspondente a 30% do obtido com administração intravenosa. Administração por vias intraperitoneal e subcutânea induz níveis equivalentes aos da via intravenosa. O pico plasmático ocorre 60 minutos após a administração intramuscular, com duração de 4 horas. A taxa de ligação a proteínas é mínima (1%) e o volume de distribuição é de 22 L/m<sup>2</sup>. Não atravessa a barreira hematoencefálica. É metabolizada em fígado, rim, intestino, pele, pulmão. A eliminação é bifásica, tendo a fase inicial meia-vida de eliminação de 1,3 a 2 horas e a fase terminal, de 9 a 30 horas, dependendo da função renal. Cerca de 50% a 70% do fármaco são eliminados na forma íntegra na urina. Não pode ser removida por diálise.

**Mecanismo de ação:** Tem ação na degradação do DNA pré- formado, causando fragmentação da cadeia e liberação de bases livres. Considera-se que tal ação envolva quelação de ferro ferrosos e interação com oxigênio, resultando na oxigenação do ferro e geração de radicais superóxido e/ou hidroxila. A bleomicina é, mas efetiva na fase na fase G<sub>2</sub> do ciclo celular e da mitose, mas é também ativa nas células em divisão.

**Posologia**

- **Dose máxima cumulativa durante a vida:** 400 UI; consultar protocolos individuais; 1UI = 1mg. Pode ser administrada pelas vias IM, EV, subcutânea ou intrapleural.
- **Crianças:**  
Dose de teste para pacientes com linfoma: EV, IM., subcutânea: em razão da possibilidade de reação anafilactóide, ≤ 2UI de bleomicina para as 2 primeiras doses; monitorizar os sinais vitais a cada 15 minutos; aguardar pelo menos 1 hora antes de administrar o restante da dose; quando não ocorrer a reação aguda, a administração regular pode então ser realizada.
- **Monoterapia:**  
IM, EV, subcutânea: carcinoma de célula escamosa, linfoma, carcinoma de testículo: 0,25-0,5 UI/kg (10-20UI/m<sup>2</sup>) 1-2 vezes/semana  
CIV: 15 UI/m<sup>2</sup> ao longo de 24 horas, diariamente por 4 dias
- **Esclerose pleural: Intrapleural:** 60UI em uma única instilação. A dose pode ser repetida em intervalos de vários dias se continuar a ocorrer acúmulo de líquido; pode-se adicionar 100-200mg de lidocaína para reduzir o desconforto



local.

**Preparo/Administração:** Pode ser administrado por via intramuscular, intravenosa, subcutânea e intrapleural. Para intrapleural, diluir em SF 50 a 100mL. Diluição: IM ou SC: reconstituir cada frasco ampola com 1-5 mL de SF ou AD. Intravenoso: reconstituir cada frasco ampola com 5 mL de SF ou AD, posteriormente, diluir em 100mL de SF, administrar lentamente por 10 minutos. Estabilidade: Após reconstituição e/ou diluição é estável por 24h temperatura ambiente (TA).

**Ajuste Renal:** Creatinina de 10 a 60 mL/min – administrar 75% da dose. Creatinina <10 mL/min – administrar 50% da dose.

### **Alerta**

**ORIENTAÇÕES:** Antes de administrar, checar materiais de emergência, oxigênio, drogas para atendimento de eventual reação alérgica: corticosteroide, adrenalina, difenidramina, aminofilina. Administração de oxigênio, principalmente em altas concentrações, pode aumentar o risco de toxicidade pulmonar, já alto nos pacientes que recebem bleomicina.

**MONITORIZAÇÃO:** Provas de função pulmonar, função renal, função hepática, radiografia de tórax e temperatura; checar o peso corporal em intervalos regulares.

**CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO):** Insuficiência renal; hepática; pulmonar; tratamento anterior com droga citotóxica ou radioterapia.

**POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS:** Aumento da sensibilidade do couro cabeludo e dos dedos das mãos, barulho (crepitação) no pulmão, ao inspirar; choque anafilático; descamação das mãos e pés; diarreia, cefaleia, endurecimento e descolação das palmas das mãos e das plantas dos pés; espinhas; falta de apetite; falta de ar; febre superior a 41°C ( com arrepio, até 5 horas depois da injeção); fibrose pulmonar; hiperpigmentação; inchaço nos dedos das mãos e dos pés; inflamação da boca; náuseas; alopecia(reversível); tosse não produtiva; vesiculação; vômitos.

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** Este produto pode predispor à rápida deterioração pulmonar quanto do uso de: anestésicos gerais. O produto demora 2 a 3 semanas para produzir uma resposta clínica satisfatória.

**CARBOPLATINA** Paraplatin®**ATENÇÃO: NÃO CONFUNDIR COM CISplatina, OXALiplatina****Apresentação**

Carboplatina 450 mg/45 mL injetável (Frasco-ampola diluída)

Carboplatina 50 mg injetável (Frasco-ampola)

Carboplatina 150 mg injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Compostos de platina

**Farmacocinética:** A ligação às proteínas é muito baixa, a platina da carboplatina liga-se irreversivelmente às proteínas plasmáticas e é lentamente eliminada com meia-vida mínima de 5 dias, atingindo níveis mais altos no fígado, rins, pele e tumores, sendo hidrolisada em solução, menos lentamente que a cisplatina, a espécie ativa que reage com o DNA. Praticamente não sofre biotransformação, apresentando uma meia-vida bifásica: fase alfa, 1,1 a 2,0 horas; fase beta, 2,6 a 5,9 horas. Excretada pela urina, 71% em 24 horas, na forma íntegra; 6% são eliminadas nas 12 horas seguintes e somente 3 a 5% dentro de 96 horas, depuração total do organismo ocorre em 4,4L/hora.

**Mecanismo de ação:** Se liga ao DNA através de ligações cruzadas nas duas cadeias, alterando a configuração da hélice e inibindo sua síntese. O efeito é provavelmente independente do ciclo.

**Posologia**

- **Bólus EV**, infusão EV: Crianças: Tumor cerebral: 175mg/m<sup>2</sup>, 1 vez/semana por 4 semanas a 6 meses, seguidas por um período de recuperação de 2 semanas entre os ciclos.
- **Biodisponibilidades-alvo usuais:**  
Pacientes que nunca receberam tratamento: 6-8  
Pacientes que já receberam tratamento: 4-6

**Preparo/Administração:** Diluição: SF ou SG (preferencialmente) em concentração de 0,5mg/mL a 2mg/mL. Usualmente utiliza-se concentração de 1mg/mL. Estabilidade após diluição: SF 8 h TA, SG 24 h sob refrigeração. Tempo de administração: EV de 15 a 120min

(usualmente 60 minutos).

**Ajuste Renal:** calculada dose pela AUC, tendo por base o clearance de creatinina. Não recomendado aos pacientes com clearance basal  $\leq 15\text{mL/min}$ .

### Alerta

**ORIENTAÇÕES:** Contraindicado em depressão severa da medula óssea; durante a gravidez; hemorragia história de hipersensibilidade à cisplatina, a produtos contendo platina ou a manitol.

**PRECAUÇÕES:** Evitar contato da droga com materiais que contenham alumínio (seringas, agulhas, equipos e frascos); deve ser administrado via endovenosa, lentamente, por profissional experiente ou sob supervisão médica; usar EPI para evitar contato do produto com a pele ou mucosa, caso haja vazamento, e inalação dos seus vapores; tomar grande quantidade de líquidos durante o tratamento; permanecer longe de pessoas portadores de infecção.

**MONITORIZAÇÃO:** Hemograma (com contagem diferencial e contagem plaquetária), eletrólitos séricos, *clearance* de creatinina, provas da função hepática, BUN, creatinina.

**CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO):** Crianças; função renal diminuída; lactantes.

**POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS:** Alterações sanguíneas; anemia; constipação; diarreia; dor no local da infecção; dores; fraqueza; hemorragia; hipersensibilidade; inflamação; inflamação na boca; náuseas; neuropatia periférica; ototoxicidade; perdas eletrolíticas; alopecia; supressão da medula óssea, hepatotoxicidade; dor hepática; nefrotoxicidade; vômitos; zumbido.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Pode ter efeito redutores de glóbulos brancos e das plaquetas acentuados por medicamentos que causam discrasias sanguíneas; pode aumentar a ação de depressores da medula óssea; terapia radioativa; pode ter efeitos ototóxicos ou neurotóxicos agravados com cisplatina administrada anteriormente; pode diminuir a resposta a vacinas de vírus mortos e aumentar o risco de reações adversas de vacinas de vírus vivos.

**CICLOFOSFAMIDA Genuxal®****ATENÇÃO: NÃO CONFUNDIR COM CiclosPORINA****Apresentação**

Ciclofosfamida 1 g injetável (Frasco-ampola)

Ciclofosfamida 50 mg (Comprimido)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Mostardas Nitrogenadas.

**Mecanismo de ação:** Impede a divisão celular. Induz ligação cruzada e/ou fragmentação das hélices de DNA, interferindo em sua síntese e função. É um pró-fármaco, necessitando de processo de ativação complexo (em fígado e tecidos) antes de exercer função antitumoral. É agente não-específico de fase do ciclo celular, ou seja, a alquilação pode ocorrer em células em divisão ou em repouso. Também possui atividade imunossupressora.

**Farmacocinética:** É bem absorvida por via oral, sendo a biodisponibilidade superior a 75%. Pico plasmático ocorre em 1 hora após administração oral. A taxa de ligação a proteínas é baixa (10% a 56%). O volume de distribuição é de 0,48 a 0,71 L/kg. Atravessa parcialmente a barreira hematoencefálica e a placenta e é excretada pelo leite materno. A ciclofosfamida pode ser absorvida pela pele intacta. O início do efeito terapêutico pode levar de 7 a 21 dias. A meia vida de eliminação é de 1,3 a 16 horas. É extensamente metabolizada no fígado a metabólitos ativos (4-hidróxi-ciclofosfamida, aldofosfamida, mostarda de fosforamida, acroleína) e inativos (4-ceto-ciclofosfamida, carboxifosfamida). Acroleína pode ser responsável pela cistite hemorrágica. Menos de 10% são excretados na urina como fármaco íntegro e 85% a 90%, na forma de metabólitos. É moderadamente dialisável (20% a 50%).

**Posologia**

- **Crianças:**

LES: EV: 500-700 mg/m<sup>2</sup>/mês; Dose máxima: 1 g/m<sup>2</sup>

Artrite reumatoide juvenil e vasculite: IV: 10 mg/kg a cada 2 semanas

Oral: 50-100 mg/m<sup>2</sup>/dia como terapia contínua ou 400-1.000 mg/m<sup>2</sup>, em doses divididas, ao longo de 4-5 dias como terapia intermitente.EV: Dose única: 400-1.800 mg/m<sup>2</sup> (30-50mg/kg) por ciclo de tratamento, o qual pode ser repetido em intervalos de 2-4 semanas.Dose diária contínua: 6-120 mg/m<sup>2</sup>/dia (1-2,5mg/kg)

TMO autólogo: infusão IV secundária 50 mg/kg/dose por 4 dias ou 60 mg/kg/dose por 2 dias; a dose total geralmente é dividida ao longo de 2-4 dias.

- **Síndrome nefrótica:** Oral: 2-3 mg/kg/dia por até 12 semanas, quando o uso de corticosteroides não é bem sucedido.

**Preparo/Administração:** Reconstituição: Frascos de 200 mg: 10 mL AD; Frascos de 1000 mg: 50 mL AD. Estabilidade: 24h TA – até 6 dias sob refrigeração. Soluções diluídas em SF ou SG - 24h TA e/ou SR Diluição: Se necessário, aumentar a diluição com SF ou SG. Estabilidade: Soluções diluídas em SF ou SG – 24h TA e/ou SR. Somente soluções completamente diluídas podem ser administradas. Utilizar uroprotetor (mesna) conforme o protocolo de quimioterapia definido pelo medico. Observação: as soluções contendo ciclofosfamida e mesna juntas, mesmo estando diluídas em diluentes apropriados, são estáveis por apenas 24 horas TA. Tempode administração: Aplicar em 5 a 10min (aproximadamente 100 mg/min). E altas doses em 1 a 2h. Administração via oral da ciclofosfamida deve ser feita pela manhã.

#### **Ajuste Renal:**

Creatinina de 10 a 50 mL/min – administrar 75% da dose;

Creatinina < 10 mL/min – administrar 50% da dose.

#### **Alerta**

**ORIENTAÇÕES:** Estimular a ingestão hídrica. A hiperidratação previne a cistite hemorrágica. Encorajar o paciente a esvaziar a bexiga de duas em duas horas durante o dia para evitar o risco de toxicidade vesical. O medicamento deve ser tomado com o estomago vazio mas, se não for possível, pode ser tomado durante as refeições. Continuar usando a medicação mesmo que o paciente sinta náuseas e tenha vômitos. Avisar imediatamente o médico se os vômitos ocorrerem logo após tomada a dose oral da medicação, bem como se o paciente apresentar sangramentos inesperados, hematomas, febre, calafrios ou sinais de infecção (manter o paciente afastado de pessoas com infecções). A queda de cabelos provocada pelo produto é reversível.

**PRECAUÇÕES:** Não tomar o produto ao deitar; o paciente não deve injeções via intramuscular durante o tratamento, se sua contagem de plaquetas estiver baixa. Reduzir a dose deste produto se o paciente estiver recebendo corticosteroides simultaneamente e desenvolver uma infecção viral ou bacteriana. Pacientes com insuficiência renal devem ter as doses do produto ajustadas.

**MONITORIZAÇÃO:** hemograma com contagem diferencial e de plaquetas, BUN, ácido úrico, eletrólitos séricos, creatinina sérica.

CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO): Aplicação recente de quimioterapia ou radioterapia; doença hepática, renal; infecção; infiltração de células malignas na medula óssea; leucopenia; mielossupressão; trombocitopenia.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Alteração metabólica; alteração sanguínea; diarreia; erupção cutânea; esterilidade; febre; fibrose da bexiga; fibrose do ovário; fibrose pulmonar; inflamação da bexiga; inflamação da boca; náuseas; alopecia após altas doses do produto; perda de peso; perda apetite; reação alérgica grave; supressão gonadal; toxicidade cardíaca em doses muito altas e em associação com a doxorubicina; nefrotoxicidade; tromboflebite; vômito.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Este medicamento pode aumentar as taxas de ácido úrico, sendo necessário ajustar as doses de alopurinol; colchicina; probenecida; sulfimpirazona; pode aumentar a ação de anticoagulantes orais; succinilcolina; pode ter seus efeitos sanguíneos aumentados por medicamentos que causam alterações sanguíneas; pode ter suas ações depressoras de medula óssea depressoras de medula aumentadas com: outros depressores da medula óssea; terapia radioativa; pode aumentar os riscos dos efeitos tóxicos de cocaína. Pode aumentar os riscos de cardiomiopatia de citarabina (pode ocorrer morte); pode aumentar os riscos de toxicidade cardíaca com: doxorubicina, daunorubicina; pode ter sua ação aumentada por: indutores de enzimas hepáticas; pode aumentar os riscos de infecção e desenvolvimento de câncer com: azatioprina; glicocorticoides; ciclosporina; mercaptopurina; muromona; pode diminuir a ação de: vacinas de vírus mortos. Pode aumentar os riscos de reações adversas com: vacinas de vírus vivos.

**CISPLATINA** Fauldcispla®

**ATENÇÃO: NÃO CONFUNDIR COM OXALiplatina, CARBOplatina**

## Apresentação

Cisplatina 50 mg/50 mL injetável (Frasco-ampola)

Cisplatina 100 mg/100 mL injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Compostos de platina.

**Farmacocinética:** A ligação a proteínas plasmáticas (albumina, transferrina e gama-globulina) é superior a 90%. Quantidades mínimas chegam ao SNC. Há alta captação em rins, fígado, ovários, útero e pulmões. O volume de distribuição é de 11 a 12 L/m<sup>2</sup>. A meia-vida na fase alfa é de 20 a 30 minutos e na fase beta, 60 minutos (acima de 240 minutos em pacientes anúricos). Pode ser transformada não enzimaticamente em um ou mais metabólitos. Os metabólitos estão extensamente ligados a proteínas e possuem atividade citotóxica mínima, mas a fração não ligada a proteína (inalterada) é citotóxica. Excreta-se em mais de 90% na urina e em 10% na bile. A depuração renal é igual a 62 mL/min/m<sup>2</sup>, e a depuração corporal total é de 15 a 16 L/h/m<sup>2</sup>. A meia-vida de eliminação varia de 16 a 53 horas. A inibição do DNA persiste por vários dias após a administração. A platina pode ser detectada nos tecidos 4 meses ou mais após a dose. A hemodiálise, mesmo quando iniciada 4 horas após superdosagem, parece ter pouco efeito na remoção da platina, devido ao alto grau de ligação a proteínas da cisplatina.

**Mecanismo de ação:** Em solução aquosa, os íons cloreto são lentamente deslocados pela água, gerando complexo carregado positivamente que reage com sítios nucleofílicos de DNA, RNA ou proteína. Disso resulta formação de ligações covalentes bifuncionais, similares às reações alquilantes; as ligações cruzadas intra-filamentos, em particular com guanina e citosina, mudam a conformação do DNA e inibem sua síntese. Também pode ligar-se a bases, formando pares anormais que determinam desenrolamento do DNA. Cisplatina tem sido classificada como agente alquilante não-específico sobre o ciclo celular. Embora cause imunossupressão, a estimulação da resposta imune do hospedeiro contra o tumor pode contribuir para a sua ação antineoplásica. Também possui propriedades mutagênicas. A cisplatina não tem exibido resistência cruzada com outros agentes alquilantes.

## Posologia

- 40 a 120 mg/m<sup>2</sup>, EV, a cada 3-4 semanas, ou
- 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>, EV, durante 5 dias consecutivos, a cada 3 ou 4 semanas, ou
- 1 mg/kg/semana, EV, por 6 semanas, ou
- 30 mg/m<sup>2</sup>/semana, EV,
- 60 a 90 mg/m<sup>2</sup>, intraperitoneal, a cada 3 semanas, ou
- 270 mg/m<sup>2</sup> com tiosulfato,

- Intraperitoneal: 50 mg/m<sup>2</sup> somente no dia 1, diluído em dois litros de solução de diálise peritoneal a 1,5%
- **Como radiosensibilizante:**  
15 a 50 mg/m<sup>2</sup>, EV, até três vezes /semana (dose semanal total: 50 mg/m<sup>2</sup>), concomitante à radioterapia.  
75 a 150 mg/m<sup>2</sup>, intra-arterial, a cada 2 a 5 semanas.

**Preparo/Administração:** Diluição: Diluir apenas em SF na concentração mínima de diluição: 1 mg/1mL. Estabilidade: 24 h TA protegidas da luz (equipo âmbar), não refrigerar as soluções. Tempo de administração: Recomendado infundir a droga em velocidade não superior a 1 mg/min, ou seguir o seguinte critério de infusão: 30min – 1h: até 60 mg/m<sup>2</sup>; 1h – 2h: 60 mg/m<sup>2</sup>; 6 – 8 h:> 60 mg/m<sup>2</sup>. As soluções que forem infundidas em um período superior a 6 horas deverão ser protegidas da luz (uso de equipo âmbar). Observações: É necessária a partir de 40 mg/m<sup>2</sup> uma hiperidratação. Para estimular a diurese, é comum o paciente receber 12,5 a 50g (em média 37,5g) de manitol.

**Ajuste Renal:** Creatinina de 30 a 60 mL/min – administrar 50% da dose;  
Creatinina < 30 mL/min – não administrar.

### Alerta

**ORIENTAÇÕES:** estimular e monitorizar a ingestão hídrica de todo paciente submetido à administração de cisplatina, com o intuito de prevenir a insuficiência renal; fazer uma pré-hidratação e provocar diurese com manitol para reduzir a ototoxicidade e nefrotoxicidade; recomenda-se tomar antieméticos, começando 24 horas antes da administração do medicamento; ingerir grande quantidade de líquidos; evitar o contato do produto com a pele. Se isso acontecer, lavar imediatamente com água e sabão; está prevenido para agir rapidamente caso o paciente manifeste reação anafilática (adrenalina, corticosteroide, equipamento para ressuscitação cardiorrespiratória); o paciente afastado com pessoas que tenham infecção; o produto pode diminuir a fertilidade.

**PRECAUÇÕES:** Evitar contato do fármaco com materiais que contenham alumínio (agulhas, seringas, equipos e frascos); este produto pode ter seus efeitos ototóxicos mascarados por antihistaminicos; buglizina; ciclizina; loxapina; meclizina; fenotiazinas; tioxantemos; trimetobenzamida; pode aumentar a toxicidade de bleomicina; pode ter seus efeitos leucopênicos e trombocitopenicos aumentados por medicamentos que causam discrasias sanguíneas; pode ter efeito aditivos com depressores da medula óssea; terapia radioativa; pode ter efeito seus efeitos ototóxicos ou nefrotóxico aumentados por medicamentos que causam estas toxicidades; pode diminuir a resposta de vacinas a vírus mortos; pode aumentar riscos de reações adversas de vacinas de vírus vivos; pode aumentar as taxas de ácido úrico exigindo acertos de doses de antigotosos



MONITORIZAÇÃO: Função renal; eletrólitos antes e nas 48 horas após a terapia com a cisplatina; audiografia, exame neurológico; provas de função hepática, hemograma com contagem diferencial e plaquetária.

CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO): Cálculos renais; gota; herpes zoster; infecção; insuficiência renal; varicela.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Anemias e outras alterações diversas; hiperemia; choque anafilático; convulsão; diarreia; hipomagnesemia; cefaleia; gosto metálico; inflamação na boca; nefrite periférica; perda de audição para sons de alta frequência (em ambos os ouvidos); perda do paladar; supressão da medula óssea; nefrotoxicidade; vômito; zumbido.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Quando associados com os aminoglicosídeos e anfotericina B: aumenta a ototoxicidade e a nefrotoxicidade; a carboplatina deve ser administrada após o paclitaxel, quando associados, essa sequência evita a excreção retardada do paclitaxel com diminuição da toxicidade.

**Apresentação**

Citarabina 100 mg injetável (Frasco-ampola)

Citarabina 500 mg/25 mL injetável (Frasco-ampola)

Citarabina 500 mg/5 mL injetável (Frasco-ampola)

Citarabina 1g/10 mL injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Análogos das Pirimidinas.

**Farmacocinética:** A via oral não é usada, devido à presença de enzima inativadora no trato gastrointestinal. Após administração intravenosa, a concentração plasmática cai rapidamente. Utilizando via subcutânea, o pico é atingido em 20 a 60 minutos. Aproximadamente 15% da dose se ligam a proteínas plasmáticas. É rápida e amplamente distribuída aos tecidos. Atravessa a barreira hematoencefálica após administração intravenosa rápida; as concentrações cerebrospinais correspondem a 40-50% da concentração plasmática após infusão intravenosa contínua. Biotransformação acontece em plasma, fígado e outros tecidos. A meia vida alfa dura 10-20 minutos e a terminal varia de 1 a 3 horas (cerca de 2 horas após administração intratecal). Excreta-se na urina como metabólitos inativos (80%) dentro de 36 horas. Cerca de 10% são excretados na forma não modificada.

**Mecanismo de ação:** Está disponível em formulação convencional e lipossomal. É análogo das purinas, especificamente da desoxicitidina. Entra na célula em processo mediado por carreador, sendo então convertida no composto ativo: trifosfato de aracitidina. Compete com o substrato normal (trifosfato de desoxicitidina - dCTP) pela enzima DNA polimerase, inibindo-a, o que resulta em diminuição da síntese de DNA. Atua especificamente em fase S do ciclo celular. O grau de citotoxicidade relaciona-se linearmente com a incorporação ao DNA que é, pois, é responsável pela atividade e toxicidade do fármaco. Duas propriedades importantes da citarabina são: 1) efeito relativamente sinérgico com outras classes de antineoplásicos, incluindo agentes alquilantes, tiopurinas e antraciclinas; 2) efetividade clínica significativamente afetada pelo esquema de administração.

**Posologia**

- **Indução da remissão:**

EV: 100-200 mg/m<sup>2</sup>/cia por 5-10 dias; um segundo ciclo, iniciado 2-4 semanas após a terapia inicial, pode ser necessário para alguns pacientes

Intratecal: 5-75 mg/m<sup>2</sup> a cada 2-7 dias até a normatização de achados do SNC; ou dosagem baseada na idade:

< 1 ano: 20 mg

1-2 anos: 30 mg

2-3 anos: 50 mg

>3 anos: 75 mg

- **Manutenção da remissão**

EV: 70-200 mg/m<sup>2</sup>/dia por 2-5 dias em intervalos mensais

IM, SC: 1-1,5 mg/kg, dose única para manutenção em intervalos de 1 a 4 semanas.

**Preparo/Administração:** Diluição: Para aplicação IV: SF, SG concentração máxima de diluição 60 mg/mL, acima de 15 min, altas doses fazer em 2 a 3h. Para aplicação IM ou SC: dar preferência ao Aracytin 100 mg. Diluir com 1 a 2 mL de SF ou AD (100 a 50 mg/mL). Para aplicação (intratecal) IT utilizar Aracytin 100 mg (não utilizar outro fabricante para esta administração, pois o medicamento não pode conter conservantes). Não diluir com o diluente próprio ou qualquer outro diluente com preservativo: o álcool benzílico acentua a neurotoxicidade. Estabilidade Reconstituição/Diluição: 48h TA.

### **Alerta**

**ORIENTAÇÕES:** Aparentemente, crianças toleram doses mais altas do que adultos. Os pacientes costumam tolerar doses totais maiores quando recebem a medicação por via endovenosa rápida do que quando a recebem por infusão lenta. Na administração de altas doses do produto por infusão, os pacientes frequentemente sentem menos náuseas e vomitam menos do que quando a dose é administrada por via endovenosa rápida. Adotar métodos contraceptivos eficientes durante o tratamento e por 6 meses após o término da terapia; O uso profilático de um colírio a base de corticosteroide (dexametasona) pode reduzir de maneira significativa os efeitos colaterais nos olhos; tomar grande quantidade de líquidos durante tratamento com este produto; não permitir o contato do paciente com pessoa portadoras de infecções

**PRECAUÇÕES:** Cautela com altas doses em pacientes com creatinina < 60ml/min; descontinuar o uso do produto se a contagem dos granulócitos polimorfonucleares cair para menos de 1.000/mm<sup>3</sup> e se a contagem de plaquetas cair para 50.000/mm<sup>3</sup>, durante a terapia de manutenção (nao durante a terapia para indução da remissão); avisar imediatamente ao médico se o paciente apresentar algum sangramento inesperado ou sinais de infecção (tosse, febre, inflamação da garganta); alterações de posologia são necessárias em pacientes com trombocitopenia, leucopenia,

doença hepática ou renal, bem como radioterapia ou outra quimioterapia; manter uma excelente higiene bucal para prevenir possíveis reações adversas na boca; para reduzir as náuseas, dar antieméticos antes da administração deste medicamento; pacientes com trombocitopenia não devem receber aplicação de injeções intramuscular durante o tratamento com este produto, para prevenir sangramentos; descontinuar imediatamente o uso do produto se o paciente apresentar intoxicações.

MONITORIZAÇÃO: função hepática, hemograma com contagem diferencial e de plaquetas, creatinina sérica, BUN, ácido úrico sérico.

CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO): Pacientes com função hepática prejudicada.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Avermelhamento na junção dos lábios; cor amarelada nos olhos ou na pele (icterícia), diarreia, dor ou dificuldade para engolir, erupção cutânea, inflamação dos nervos, inflamação na boca, inflamação no esôfago, náusea, alopecia, neurotoxicidade, úlceras na boca, vômito. Altas doses do produto via injeção endovenosa rápida podem ocasionar alterações sanguíneas: aparecimento de sardas, hiperuricemia; depressão da medula óssea, disfunção cerebelar; disritmias leves; distúrbios respiratórios; cefaleia; dor muscular; dor nas articulações; dor no local da injeção; dor nos olhos; edema pulmonar não cardíaco (com altas doses, especialmente em combinação com outros medicamentos antineoplásicos); falta de apetite hemorragia; icterícia; inflamação das mucosas; inflamação na córnea; inflamação no esôfago; inflamação nos vasos sanguíneos; intolerância à luz; lacrimejamento grave; pequenas hemorragias na pele; pneumonia; queimação dos olhos; retenção urinárias; septicemia; síndrome da citarabina (que costuma ocorrer nas 6 a 12 horas que se seguem a ministração do produto e que se caracteriza por febre, dor muscular, dor nos ossos, dor torácica, erupção cutânea, conjuntivite e mal-estar); síndrome semelhante à da gripe; sonolência; hepatotoxicidade (geralmente fraca e reversível); tontura; tromboflebite; ulceração da pele; visão apagada; vômitos em jato.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Pode aumentar as taxas de ácido úrico; pode ser necessário ajuste de dose de alopurinol, colchicina, probenecida, sulfimpirazona; pode ter seus efeitos sanguíneos aumentados por medicamentos que causam alterações sanguíneas; pode ter suas ações depressoras de medula óssea aumentadas com outros medicamentos que tenham esse efeito; terapia radioativa; pode aumentar os riscos de cardiomiopatia de ciclofosfamida (pode ocorrer morte); pode aumentar os riscos de infecção com azatioprina, clorambucil, corticosteroides,

ciclosporina; pode diminuir a ação de vacinas de vírus mortos e aumentar riscos de reações adversas com vacinas de vírus vivos.

**DACARBAZINA Dacarb®****Apresentação**

Dacarbazina 100 mg injetável (Frasco-ampola)

Dacarbazina 200 mg injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Triazenos.

**Farmacocinética:** Absorção oral é vagarosa e variável, pelo que é preferencialmente administrada por via intravenosa. O início da resposta ocorre de 18 a 24 dias. A taxa de ligação a proteínas é mínima (de 0-5%) e o volume de distribuição de 0,6 L/kg. Existe relativa distribuição para o líquido cerebroespinal. É extensamente metabolizada no fígado a aminoimidazol-4-carboxamida (inativo) e adenina, hipoxantina, xantina e ácido úrico. A eliminação é bifásica, tendo meia-vida inicial de 20-40 minutos e terminal de 5 horas. A excreção é renal e biliar, e cerca de 30% a 50% do fármaco são eliminados na forma íntegra por secreção tubular.

**Mecanismo de ação:** É análogo estrutural do 5-amino-imidazol-4-carboxamida, precursor na biossíntese da purina. Atua como antineoplásico alquilante, formando íons metilcarbônicos que atacam grupos nucleofílicos do DNA e induzem entrecruzamentos nas hélices de DNA. Isso resulta na inibição das sínteses de DNA, RNA e proteínas. É necessária a ativação da dacarbazina no organismo. Atua em todas as fases do ciclo celular.

**Posologia**

- **EV.:**

Doença de Hodgkin, esquema (adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) - ABDV: 375 mg/m<sup>2</sup>, nos dias 1 e 15, a cada 4 semanas ou 100mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias.

Melanoma metastático: 150-250 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1-5 a cada 3-4 semanas ou 850 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas

**Preparo/Administração:** Reconstituição: 19,7mL AD, estável por 8 horas TA ou 72 horas sob refrigeração (se houver alteração de cor para rosada ou vermelha, descartar o produto). Diluição: 50 a 250 mL em SF ou SG, estabilidade da solução em concentrações de 0,4 mg/mL e 0,8 mg/mL em SF ou SG ( ambas protegidas da luz – uso de equipo âmbar) - 8 horas TA ou 24 horas sob refrigeração. Acesso Periférico: Infundir paralelo SF 500 mL.

**Ajuste Renal:** Redução de dosagem em função do clearance de creatinina (necessária, porém não estabelecida).

### **Alerta**

**ORIENTAÇÕES:** Dacarbazina é sensível à luz e ao aquecimento, a alteração da cor para uma tonalidade rosada ou avermelhada é sinal de decomposição. Proteger da luz para preservar a atividade e prevenir a formação de produtos de degradação tóxica.

**PRECAUÇÕES:** Pode haver dor no local da infusão; pode aumentar os riscos de reações adversas de vacinas de vírus vivos.

**MONITORIZAÇÃO:** hemograma com contagem diferencial, função hepática.

**CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO):** Depressão da medula óssea, catapora existente ou recente, herpes zoster, prejuízo da função hepática, infecção, prejuízo da função renal, sensibilidade a dacarbazina, quimioterapia ou radioterapia prévia.

**POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS:** A reação mais comum é a perda do apetite, náuseas, vômitos, leucopenia e trombocitopenia.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Pode afetar o comportamento de vários fármacos, incluindo: digoxina, anticoagulantes orais, fenitoína, suxametônio, diminuição de resposta a vacinas. A dacarbazina reduz os efeitos da levodopa, Por meio de efeito sinérgico, a medicação aumenta o risco de depressão da medula óssea, quando administrada concomitantemente com paclitaxel, teniposídeo, topotecano e vinorelbina. Recomenda-se cautela quando dacarbazina for administrada com algum desses medicamentos, devendo ser evitado o consumo de erva de São João durante o tratamento com dacarbazina (pode causar fotossensibilidade).

**DACTINOMICINA Cosmegen®****ATENÇÃO: NÃO CONFUNDIR COM DAPTOmicina****Apresentação**

Dactinomicina 500 µg injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Antibióticos Antitumorais.

**Farmacocinética:** Pouco absorvida quando da por via oral, é administrada endovenosamente, ligando-se extensivamente aos tecidos mínima sofrendo uma biotransformação mínima, não ultrapassando a barreira hematoencefálica, mas possível de atravessar a barreira placentária, apresenta uma meia-vida: 36 horas, com excreção biliar/fecal, 50% na forma inalterada pela urina, 10% na forma íntegra, cerca de 30% de uma dose são recuperados na urina e fezes em uma semana.

**Mecanismo de ação:** Intercala-se entre os pares de bases citosina e guanina do DNA, inibindo a síntese de DNA, RNA e proteínas. Fraca penetração no SNC; atravessa a placenta. Acumulam-se principalmente em células tumorais e da medula óssea, glândulas subaxilares, fígado e rins. Ligação a proteínas: extensiva. Excreção: 50% biliar/fecal, 10% renal.

**Posologia**

- **Crianças acima de 6 meses:**

15 µg /kg/dia ou 400-600 µg /m<sup>2</sup>/dia por 5 dias a cada 3-6 semanas.

Tumor de Wilms, rabdomiossarcoma, sarcoma de Ewing: 15 µg /kg/dia por 5 dias.

**Preparo/Administração:** Reconstituição: 1,1 mL SF ou AD. A concentração final será de 0,5 mg/mL ( 500 µg/mL). Diluição: 20 a 100 mL SF ou SG. Estabilidade: Após reconstituição e/ou diluição – 24h SR ao abrigo da luz. Tempo de administração: 3-15 min. Acesso periférico: Infundir paralelo SF 250 mL.

**Alerta**

**ORIENTAÇÕES:** Não usar diluentes que contenham conservantes. É medicação irritante e vesicante. Aplicada através de veia periférica exclusivamente por enfermeira especializada. Quando aplicada através de cateteres, certificar-se sempre de retorno venoso franco antes da aplicação. Certificar-se dos parâmetros hematológicos, hepáticos e renais antes da aplicação do fármaco. A administração



deve ser sempre precedida e sucedida de medicação antiemética potente. Não utilizar filtros de infusão. Administração sob infusão superior a meia hora não deve ser feita através de veia periférica puncionada com scalp ou jelco. Nesse caso, recomenda-se o uso de cateter central com bom fluxo e refluxo.

PRECAUÇÕES: É medicação vesicante e irritante. Aplicada através de veia periférica exclusivamente por enfermagem especializada. Quando aplicada através de cateteres certificar-se sempre de retorno venoso franco antes da aplicação.

MONITORIZAÇÃO: Hemograma completo com contagem diferencial e contagem plaquetária, provas da função hepática e provas da função renal.

CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO): Crianças menores de 6 meses de idade; durante o tratamento com metotrexato ou clorambuci; herpes zóster; história de gota; infecção; insuficiência hepática, renal ou da medula óssea; pacientes que tenham recebido medicamentos citotóxicos ou tratamento radioativo nas últimas 6 semanas; problemas no sangue; tumor metastático de testículo; varicela.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Incompatibilidade com filgastrina, diluentes com preservativo e filtros de infusão; enflurano e halotano: aumento da hepatotoxicidade.; radioterapia: maior risco de reação cutânea à radioterapia. Mal-estar, fadiga, letargia, febre, mialgia, proctite, hipocalcemia, retardo de crescimento, infecção; pneumonite; queilite, disfagia, esofagite, estomatite ulcerativa, faringite; anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, úlcera gastrointestinal. A náusea e os vômitos, que ocorrem logo nas primeiras horas após a administração, podem ser aliviadas através da administração de antieméticos; toxicidade hepática incluindo ascites, hepatomegalia, doença venoclusiva do fígado, hepatite, anormalidades do teste da função hepática e insuficiência hepática com relatos de óbito; anemia, chegando mesmo à anemia aplástica, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, reticulopenia, neutropenia e neutropenia febril; septicemia (incluindo septicemia neutropênica) com desfecho fatal; alopecia, erupções cutâneas, acne, eritema multiforme, reagudização de eritema ou aumento da pigmentação da pele irradiada anteriormente. Foram observadas necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome de Stevens Johnson (SSJ) na experiência pós-comercialização. A dactinomicina é extremamente corrosiva. Se ocorrer extravasamento durante o uso intravenoso, ocorrerá grave lesão dos tecidos moles.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Apresenta incompatibilidade com filgastrina, diluentes com preservativo e filtros de infusão, seu uso concomitante com o enflurano e halotano aumentam a hepatotoxicidade.

**DAUNORRUBICINA** Daunoblastina®**ATENÇÃO: NÃO CONFUNDIR COM DAUNORrubicina LIPOSSOMAL, DOXORrubicina, IDARrubicina****Apresentação**

Daunorrubicina 20 mg injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Antibióticos Antitumorais.

**Farmacocinética:** É pouco absorvida quando administrada por via oral, distribuindo-se rapidamente por todo o organismo especialmente aos rins, baço, fígado e coração, nas formas íntegra e de metabólitos, não atravessa a barreira hematoencefálica, sofrendo biotransformação rápida (uma hora) no fígado, onde 25% da dose se concentram dando daunorrubicol, ativo, e outros metabólitos. Apresenta meia-vida de distribuição de 45 minutos, com meia-vida de eliminação: daunorrubicina, 18,5 horas; daunorrubicol, 26,7 horas; metabólitos, 55 horas. Sua excreção será lenta, pela urina, 25% na forma ativa; cerca de 40% são eliminados por excreção biliar.

**Mecanismo de ação:** Exerce seus efeitos citotóxicos/antiproliferativos através da interferência em um número de funções bioquímicas e biológicas nas células-alvo. Embora o mecanismo de ação preciso não tenha sido completamente elucidado, o fármaco parece inibir principalmente a síntese de DNA e de RNA DNA-dependente através da formação de um complexo com o DNA, via Intercalação entre os pares de bases nitrogenadas e desespiralização da hélice de DNA. A daunorrubicina pode interferir também com a atividade da polimerase e da topoisomerase II, com a regulação da expressão de genes e com reações de oxidação/redução (gerando radicais livres altamente reativos/altamente tóxicos). Supõe-se que também exista uma interação direta entre a daunorrubicina e a membrana celular, levando a alterações na dupla camada da superfície celular. A daunorrubicina tem atividade citotóxica máxima durante a fase S, mas o fármaco não é ciclo- ou fase-específica. Propriedades antibacterianas e imunossupressoras também foram atribuídas à daunorrubicina.

**Posologia**

- **30 a 60 mg/m<sup>2</sup>/dia**, EV, durante 3 dias, a cada 3-4 semanas; ou
- **0,8 a 1 mg/kg/dia**, EV, durante três a seis dias, a cada três a quatro semanas. Em combinação com citarabina: 45 mg/m<sup>2</sup>/dia, EV, (30 mg/m<sup>2</sup>/dia, se o paciente tiver 60 anos ou mais), durante 3 dias no primeiro ciclo e dois dias nos ciclos subsequentes.

- **Crianças:** 25 a 45 mg/m<sup>2</sup>/dia, EV, durante 3 dias; ou 25 mg/m<sup>2</sup>/semana, EV, em combinação com vincristina e prednisona; ou 1 mg/kg/dia, EV, durante 4-5 dias, a cada 8-10 dias.
- **Máxima dose cumulativa:** 550 mg/m<sup>2</sup>; 400 mg/m<sup>2</sup>, em pacientes submetidos a radioterapia torácica ou tratamento com outras drogas cardiotóxicas; 300 mg/m<sup>2</sup> em crianças acima de 2 anos; 10 mg/kg em crianças com superfície corporal abaixo de 0,5m<sup>2</sup>

**Preparo/Administração:** Reconstituir com o diluente que acompanha o produto (SF 10 mL). Concentração 2 mg/mL. Diluir em SF ou SG -100 mL. Estabilidade: 24 horas TA ao abrigo da luz; ou 48 horas sob refrigeração. Tempo de Administração: 30 a 45 minutos. Acesso periférico: Infundir paralelo SF 250 mL.

**Ajuste Renal:** Creatinina > 3 mg/dL – administrar 50% da dose.

### Alerta

ORIENTAÇÕES: Pode aumentar as taxas de ácido úrico e exigir ajustes de dose de alopurinol, colchicina, probenecida, sulfimpirazona.

PRECAUÇÕES: É medicação vesicante e irritante. Aplicada através de veia periférica exclusivamente por enfermagem especializada. Quando aplicada através de cateteres certificar-se sempre de retorno venoso franco antes da aplicação; evitar contato com pessoas que apresentam infecção.

MONITORIZAÇÃO: monitorizar parâmetros hepáticos e hematológicos.

CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO): Crianças, disfunção hepática, renal, cardíaca ou da medula óssea.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Anemias e outras alterações sanguíneas, arrepios, arritmias cardíaca, hiperuricemia, celulite severa ou danos no tecido muscular, se o líquido da injeção extravasar; coceira; constipação; depressão da medula óssea; diarreia; dificuldade para respirar; doença cardíaca; dor a evacuação; dor abdominal; dor articular; cefaleia; dor muscular; dor nas costas; erupção cutânea; esofagite; fadiga; falta de apetite; febre; inchaço; miocardite; inflamação na boca; insônia; insuficiência cardíaca congestiva; mal esta severo; náusea; neuropatia; pericardite; alopecia generalizada; reações alérgicas; rigidez; rinite; sinusite; sudorese; tontura; tosse; hepatotoxicidade; nefrotoxicidade; urina avermelhada; vômito.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Pode ter seus efeitos leucopênicos e trombocitopênicos aumentados por medicamentos que produzem discrasias

sanguíneas, pode ter efeito aditivo depressores da medula óssea com outros medicamentos que tenham essa ação, terapia radioativa, pode aumentar os riscos de cardiotoxicidade com ciclofosfamida, terapia radioativa, doxorubicina, pode aumentar os riscos de toxicidade com medicamentos hepatotóxicos, pode diminuir a resposta a vacina de vírus mortos e aumentar os riscos de reações adversas de vacinas de vírus vivos; o medicamento pode deixar a urina vermelha durante um ou dois dias no início do tratamento, não se tratando de sangramento; a queda dos cabelos é transitória, eles voltam a crescer após o tratamento; tomar grande quantidade de líquidos durante o uso do produto; colocar gelo no local da injeção se ocorrer extravasamento de líquidos.

**DOXORRUBICINA** Adriblastina®**ATENÇÃO: NÃO CONFUNDIR COM DAUNORrubicina, EPIrrubicina, IDArrubicina****Apresentação**

Doxorrubicina 50 mg injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Antibióticos Antitumorais.

**Farmacocinética:** É pouco absorvida por via oral, razão pela qual é administrada intravenosamente. Apresenta taxa de ligação protéica de cerca de 70% e volume de distribuição de 20 a 30 L/kg. É distribuída rapidamente a fígado, baço, rim, pulmão, coração e no leite humano. Não atravessa a barreira hematoencefálica. Sofre biotransformação hepática, produzindo vários metabólitos, entre os quais um ativo, o doxorubicinol. Desaparecimento plasmático segue o modelo trifásico com as meias-vidas de cerca de 12 minutos, 3,3 horas e 30 a 40 horas. Excretada, principalmente pela bile, 50% na forma íntegra e 23% como doxorubicinol; menos de 10% da droga são eliminados pela urina, metade como metabólito.

**Mecanismo de ação:** É antibiótico citotóxico antraciclínico, isolado de culturas de *Streptomyces peucetius*, variedade *caesius*. Intercala-se na dupla hélice do DNA, formando complexo ternário com topoisomerase II e DNA. A estabilização do complexo de clivagem inibe nova ligação do DNA e provoca quebras na dupla hélice. Também inibe diretamente a topoisomerase II, interage com as membranas celulares e mitocondriais, perturba a transmissão de sinais intracelulares e forma radicais livres. Finalmente, desencadeia o processo de morte celular por apoptose. Essas ações fundamentam seu uso como antineoplásico.

**Posologia**

- **Crianças:**

De 35-75mg/m<sup>2</sup>, dose única, repetindo a cada 21 dias, ou

De 20-30mg/m<sup>2</sup>, 1 vez/semana, ou

De 60-90mg/m<sup>2</sup>, administrados sob a forma de infusão contínua, ao longo de 96 horas a cada 3-4 semanas.

**Preparo/Administração:** Administrar um bolus I.V. ao longo de no mínimo, 3-5 minutos, infusão I.V. secundária (piggyback) ao longo de 15-60 minutos, ou infusão contínua.

**Alerta**

ORIENTAÇÕES: Tomar grandes quantidades de líquidos; os cabelos voltam a crescer depois de 2 a 5 meses que o medicamento for descontinuado; o produto torna a urina vermelha, manchando as roupas íntimas dos pacientes

PRECAUÇÕES: Evitar contato com pessoa portadora de infecção; não se submeter a vacinação durante o uso desde produto, nem por muitas semanas após a descontinuação. Pessoas que morem na mesma casa também não deve receber vacinas pelo mesmo período.

MONITORIZAÇÃO: Hemograma completo com contagem diferencial e plaquetária; provas de função cardíaca e hepática.

CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO): Depressão da função da medula óssea; disfunção hepática; insuficiência cardíaca.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Arritmias cardíacas; avermelhamento transitório da urina; celulite severa; depressão da medula óssea; alterações sanguíneas; diarreia; doença no coração irreversível (algumas vezes com edema pulmonar), esofagite; hematoma (hiperpigmentação em áreas previamente irradiadas); hiperpigmentação das unhas e sucros da pele; inflamação na boca; náusea e vômito; queda total dos cabelos; sangramento; cardiotoxicidade; reação da infusão como calafrio, cefaleia, dor nas costas, inchaço na face, opressão no peito e gargante, queda de pressão, respiração entrecortada e rubor facial.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Pode aumentar as taxas de ácido úrico e exigir ajustes de dose de alopurinol, colchicina, probenecida, sulfimpirazona, pode ter efeito aditivo depressores da medula óssea com outros medicamentos que tenham essa ação, terapia radioativa, pode aumentar os riscos de cardiotoxicidade com ciclofosfamida, terapia radioativa, daunorrubicina, pode diminuir a resposta a vacina de vírus mortos e aumentar os riscos de reações adversas de vacinas de vírus vivos.

**ETOPOSÍDEO Toposar®****Apresentação**

Etoposídeo 100 mg/5 ml injetável (Frasco-ampola)

Etoposídeo 50 mg (Cápsula)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Epipodofilotoxinas.

**Farmacocinética:** Tem biodisponibilidade oral (cápsulas) de 50%. Em doses acima de 200 mg, a biodisponibilidade fica marcadamente reduzida. Na forma de fosfato, a biodisponibilidade oral varia de 35,5% a 111,8%, não sendo afetada pela dose. A resposta inicial para câncer de pulmão ocorre em 2 e 4 semanas, após administração intravenosa e oral, respectivamente. Após administração oral o pico plasmático ocorre em 1,33 hora. Liga-se em 97% às proteínas plasmáticas. Distribui-se pouco (< 10%) ao líquido cefalorraquidiano. A meia vida de distribuição é de 1,5 horas e o volume de distribuição é de 7 a 17 litros/m<sup>2</sup>. Não se conhece a secreção no leite materno. É metabolizado pelo fígado. A depuração renal é de 7 a 10 mL/minuto/m<sup>2</sup>. Em 24 horas, tem excreção renal de 42 a 67%, sendo menos de 50% excretado como droga não modificada. Menos de 6% são excretados pela bile e de 0 a 16% são excretados pelas fezes. A meia vida de eliminação é de 4 a 11 horas em adultos e de 3,37 a 5,8 horas em crianças.

**Mecanismo de ação:** É derivado semi-sintético da podofilotoxina, extraída da mandrágora. Inibe a mitose e as células durante a prófase. Forma complexo ternário com topoisomerase II e DNA, o qual determina quebras da dupla hélice de DNA. Ao inibir topoisomerase - enzima que repara os filamentos quebrados de DNA – leva a acúmulo de quebras do DNA e morte celular. As células nas fases S e G<sub>2</sub> do ciclo celular são mais sensíveis a esta ação.

**Posologia**

- Crianças:
  - LMA: Indução da remissão: 150 mg/m<sup>2</sup>/dia por 2-3 dias durante 2-3 ciclos.
  - Intensificação ou consolidação: 250 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias, ciclos 2-5.
  - Tumor cerebral: 150 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 2 e 3 do ciclo de tratamento.
  - Neuroblastoma: 100 mg/m<sup>2</sup>/dia, ao longo de 1 hora, nos dias 1-5 do ciclo; repetir o ciclo a cada 4 semanas.
  - Esquema de condicionamento para o TMO utilizado em pacientes com rabinomiossarcoma ou neuroblastoma: Infusão IV contínua: 160 mg/m<sup>2</sup>/dia por 4 dias

Esquema de condicionamento para o TMO alogênico: 60mg/kg/dose como dose única.

**Preparo/Administração:** Diluição: SF ou SG 5%, concentração de 0,2 a 0,4 mg/mL. Estabilidade: Soluções com 0,2 mg/mL: até 96h (risco de contaminação). Soluções com 0,4 mg/mL: até 24h TA. Quando necessário, a solução injetável poderá ser utilizada por via oral se misturada ao suco de laranja ou limonada, em uma concentração de 0,4mg/mL. Utilizar a mistura em até no máximo 3 horas.

**Ajuste Renal:** Clearance de creatinina > 50 ml/min = 100% da dose

Clearance de creatinina entre 10 e 50 ml/min = 75% da dose

Clearance de creatinina < 10 ml/min = 50% da dose

**Alerta:**

ORIENTAÇÕES: A toxicidade gastrointestinal ocorre com mais frequência, com a administração oral do produto; o produto causa severa mielossupressão podendo resultar em infecções e sangramento.

PRECAUÇÕES: É medicação irritante. Aplicar a medicação cuidadosamente, observando a técnica e os cuidados para minimizar a irritação e prevenir extravasamento; não manter contato próximo com pessoas portadoras de infecção; não se submeter a vacinações durante o tratamento com este medicamento, os membros da família que residem na mesma casa não devem ser vacinados durante o mesmo período;

MONITORIZAÇÃO: hemograma com contagem diferencial, contagem plaquetária e hemoglobina, sinais vitais (pressão arterial), bilirrubinas e provas de função renal.

CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO): Depressão da medula óssea, herpes zóster, infecção, insuficiência hepática, renal e varicela.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Anemias; arrepios; aumento dos batimentos cardíacos; choque anafilático; depressão da medula óssea; diarreia; dificuldade para respirar; plaquetopenia; leucopenia; cefaleia; dor generalizada; no local da injeção; falta de apetite; febre ocasional; flebite; fraqueza; inflamação na boca; náuseas; neuropatia periférica (principalmente se o produto for administrado junto com outras medicações neurotóxicas); palpitação; perturbação visual; alopecia (reversível); sudorese e vômitos.



INTERAÇÕES MECAMENTOSA: Pode ter seus efeitos leucopênicos e trombocitopênicos aumentados por medicamentos que produzem discrasias sanguíneas, pode ter efeito aditivo depressores da medula óssea com outros medicamentos que tenham essa ação, terapia radioativa, pode diminuir a resposta a vacina de vírus mortos e aumentar os riscos de reações adversas de vacinas de vírus vivos; os cabelos voltam a crescer após o término do tratamento.

**IDARRUBICINA Zavedos®****ATENÇÃO: NÃO CONFUNDIR COM DAUNORrubicina, DOXORrubicina****Apresentação**

Idarrubicina 10 mg injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Antibióticos Antitumorais.

**MECANISMO DE AÇÃO:** A idarrubicina é um agente intercalar do DNA que interatua com a topoisomerase II e tem um efeito inibidor na síntese do ácido nucleico. A modificação na posição 4 da estrutura da antraciclina confere ao composto uma alta lipofilia a qual resulta num aumento da taxa de concentração celular, comparativamente à doxorubicina e à daunorubicina. A idarrubicina tem demonstrado possuir uma maior potência quando comparada à daunorubicina e ser um agente efetivo contra a leucemia murínica e linfomas, tanto por via EV como por via oral. Estudos in vitro em células humanas e murínicas resistentes às antraciclinas, têm demonstrado um menor grau de resistência cruzada para a idarrubicina, relativamente à doxorubicina e daunorubicina.

**Farmacocinética:** Farmacocinética administrada pela via intravenosa, atinge concentração máxima em poucos minutos. biodisponibilidade quando administrada por via oral: cerca de 30%. volume de distribuição: 2.225 L biotransformação rápida e extensa sofre tanto hepática como extra-hepática; seu prin. cipal metabólito é idarrubicinol, cuja potência é igual à do antibiótico matriz. as concentrações da idarrubicina e do idamubicinol são 400 e 200 vezes, respectivamente mais altas nas células nucleadas do sangue e da medula óssea do que no plasma. extensivamente às proteínas: idamubicina, 97%; idarrubicinol, 94% meia-vida; idarrubicina, 22 horas em méd (faixa, 4 a 46 horas); em associação com citarabina, 20 horas em média (faixa, 7 a 38 horas); idarrubicinol, mais de 45 horas pela via biliar, como principalmente terapia eliminada idarrubicinol pela urina, menos de 5%.

**Posologia**

- **LNLA:**  
12 mg/m<sup>2</sup>/dia, EV, durante 3 dias em associação com a citarabina (200 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 7 dias); ou  
8 mg/m<sup>2</sup>/dia, EV, durante 5 dias em associação com a citarabina (200 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 7 dias).

**Preparo/Administração:** Reconstituir 5mg com 5mL de água destilada, resultando 1 mg/mL. Droga Vesicante. Administrar em bólus através de infusor lateral do equipo. Utilizar SF 250 mL em paralelo. Para infusão contínua necessita de catéter venoso central. Estabilidade: após reconstituição 24h TA, após diluição 48h sob

refrigeração.

**Ajuste Renal:** Creatinina > 2 mg/dL – administrar 75% da dose.

### **Alerta**

**ORIENTAÇÕES:** Orientar o paciente quanto a possibilidade de apresentar urina de cor avermelhada durante um a dois dias após a administração da medicação.

**PRECAUÇÕES:** É medicação irritante e vesicante. Aplicada através de veia periférica exclusivaente por enfermagem especializada. Quando aplicada através de cateteres certificar-se sempre de retorno venoso franco antes da aplicação.

**MONITORIZAÇÃO:** hemograma com contagem diferencial, contagem plaquetária, funação cardíaca, eletrólitos séricos, creatinina, ácido úrico, TGO, TGP, bilirrubinas, sinais de extravasamento.

**CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO):** Crianças; gota; herpes zóster; insuficiência hepática ou renal; terapia anterior com droga citotóxica ou radioterapia; varicela.

**POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS:** Alergia pulmonar; alterações nas funções hepáticas e renal; alteração no estado mental; arritmia cardíaca; coceira no local da injeção; cólica; colite com perfuração (rara); convulsão; depressão severa da medula óssea; diarreia; diminuição da produção da células do sangue; cefaleia; dor torácica; erupção bolhosa das palmas das mãos e plantas dos pés; erupção cutânea; febre; fibrilação arterial; hemorragia; infarto do miocárdio; infecção; inflamação da garganta; inflamação na boca; insuficiência cardíaca congestiva; náuseas; necrose do tecido (se houver extravasamento no local da infeção); neuropatia periférica; presença de muco; problemas cardíacos; problemas pulmonares; alopecia; sangramento ou hematomas; severa enterite; toxicidade miocárdica; urticária; vômito.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Pode aumentar as taxas de ácido úrico e exigir ajustes de dose de alopurinol, colchicina, probenecida, sulfimpirazona, pode ter efeito aditivo depressores da medula óssea com outros medicamentos que tenham essa ação, terapia radioativa, pode diminuir a resposta a vacina de vírus mortos e aumentar os riscos de reações adversas de vacinas de vírus vivos.

**IFOSFAMIDA** Holoxane®**Apresentação**

Ifosfamida 1 g injetável (Frasco-ampola)

Ifosfamida 2 g injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Mostardas Nitrogenadas.

**Farmacocinética:** Em doses de 3,8 a 5 g/m<sup>2</sup>/dia, as concentrações plasmáticas decaem bifasicamente e a meia-vida de eliminação é de cerca de 15, em doses de 1,6 a 2,4 g/m<sup>2</sup>/dia, as concentrações plasmáticas decaem monoexponencialmente e a meia-vida de eliminação é de cerca de 7 horas, sofre hidroxilação, formando o intermediário instável 4-hidroxiifosfamida; este se degrada rapidamente, dando o metabólito urinário estável 4-cetoifosfamida; forma-se também o metabólito urinário estável 4-carboxifosfamida; os metabólitos urinários não são citotóxicos. Excretada pelo leite, após doses de 5g/m<sup>2</sup> é eliminada (70 a 86%) pela urina, 61% da dose na forma íntegra, após doses de 1,6 a 2,4 g/m<sup>2</sup> só 12 a 18% são excretados pela urina na forma íntegra dentro de 72 horas.

**Mecanismo de ação:** Sua ação citotóxica deve-se principalmente ao entrecruzamento das cadeias de DNA e RNA e à inibição da síntese proteica, que impede a replicação e a transcrição do RNA. É terapêuticamente inativa até ser metabolizada pelo fígado, quando então os metabólitos ativos causam a morte das células tumorais. Sua meia-vida de eliminação é de 7 a 15 horas na dependência das doses utilizadas.

**Posologia**

- **Crianças:**

1200 a 1800 mg/m<sup>2</sup>/dia, EV, por três a cinco dias, a cada 21 a 28 dias.

5000 mg/m<sup>2</sup>, EV, uns vez a cada 21 a 28 dias.

3000 mg/m<sup>2</sup>/dia, EV, por dois dias, a cada 21 a 28 dias.

**Preparo/Administração:** Reconstituir com água destilada, frasco de 500mg em 10 mL e de 1g com 20 mL, resultando em 50 mg/mL. Diluir em SF, SG ou Ringer-lactato, em concentrações de 0,6 a 20 mg/mL. O tempo de infusão não deve ser inferior a 30 minutos e geralmente é feito em 1-2 horas, ou também em infusão contínua. Estabilidade: Após reconstituição 24h TA ou SR, após diluição 24h TA.

Utilizar mesna 20% da dose total EV no tempo 0, 4 horas e 8 horas, para prevenção de cistite hemorrágica.

**Ajuste Renal:** Creatinina sérica 2,1 a 3 mg/dl: administrar de 50 a 70% da dose.  
Creatinina sérica > 3 mg/dl: não administrar.

### **Alerta**

**ORIENTAÇÕES:** Encorajar o paciente a esvaziar a bexiga de 2 em 2 horas enquanto se submete ao tratamento. Não administrar no final da tarde ou à noite, quando a hidratação e a micção são menos frequentes; pode ter efeitos aditivos depressores da medula óssea.

**PRECAUÇÕES:** É medicação irritante. Aplicar cuidadosamente, observando os cuidados de prevenção do extravasamento e técnicas para alívio dos sinais e dos sintomas irritativos; ingerir bastante líquidos ( pelo menos 4 l ao dia).

**MONITORIZAÇÃO:** hemograma com contagem diferencial hemoglobina e urinário, urinálise, contagem plaquetária, de provas de função hepática e renal.

**CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO):** Crianças; herpes zóster; insuficiência hepática ou renal; pacientes submetidos a nefrectomia unilateral; terapia anterior com droga citotóxica ou radioterapia; varicela.

**POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS:** Acidose metabólica; alteração do sangue; arrepios; cistite; convulsão; icterícia; desorientação e confusão mental; diminuição do fluxo menstrual; dor articular e estomacal; hemorragia; infecção; inflamação da garganta; inflamação na boca ou nos lábios; mielosupressão; náuseas; perda total de cabelos; respiração curta; hematúria, tosse, toxicidade no aparelho urinário; toxicidade no sistema nervoso central, vômitos .

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** Pode diminuir o efeito de vacinas de vírus mortos e aumentar reações adversas de vacinas de vírus vivos.

**MERCAPTOPURINA Purinethol®****Apresentação**

Mercaptopurina 50 mg (Comprimido)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Análogos da Purina.

**Farmacocinética:** A biodisponibilidade oral da mercaptopurina demonstra variabilidade interindividual considerável. A administração de uma dose de 75 mg/m<sup>2</sup> a sete pacientes pediátricos demonstrou biodisponibilidade média de 16% da dose administrada, com uma variação de 5 a 37%. Essa variação da biodisponibilidade, provavelmente, resulta do metabolismo hepático de primeira passagem de uma quantidade significativa da droga. Após a administração oral de Purinethol® 75 mg/m<sup>2</sup> a 14 crianças com leucemia linfoblástica aguda, a C<sub>max</sub> média foi de 0,89 µM, com uma faixa de 0,29-1,82 µM, e o T<sub>max</sub> foi de 2,2 horas, com uma faixa de 0,5-4 horas. A biodisponibilidade relativa média de mercaptopurina foi aproximadamente 26% menor, após a administração com alimentos e leite, em comparação com um jejum por uma noite. A mercaptopurina não é estável com o leite, devido à presença de xantina oxidase (degradação de 30% em 30 minutos) (ver Farmacocinética: Metabolismo). Purinethol® deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 3 horas depois da ingestão de alimentos ou leite

**Mecanismo de ação:** Sendo um análogo da purina, a 6-mercaptopurina possui grande semelhança com as bases nitrogenadas adenina e guanina, unidades estruturais que compõem o DNA, o RNA. Devido a esta semelhança, ela altera a síntese e a função desses ácidos nucleicos (DNA e RNA). Como consequência, a divisão celular fica alterada, podendo causar a morte celular. Por apresentar este mecanismo de ação, é classificada como antimetabólito, pois entra no lugar de um metabólito e impede o seu uso, interferindo no funcionamento normal célula. A sua atividade anticancerígena está relacionada com esta capacidade de desconsertar a reprodução celular, e como as células tumorais são as que estão mais envolvidas com o processo reprodutivo, elas são as mais afetada.

**Posologia**

- **Crianças:**  
Indução: 2,5-5 mg/kg/dia ou 70-100 mg/m<sup>2</sup>/dia, administrados 1vez/dia  
Manutenção: 1,5-2,5 mg/kg/dia ou 50-75 mg/m<sup>2</sup>/dia, administrados 1vez/dia

**Preparo/Administração:** Tomar, preferencialmente, de estômago vazio (1h antes ou 2h após as refeições).

**Ajuste Renal** Clearance 10-50 mL/minute: administrar 75% da dose.

Clearance < 10 mL/minute: administrar 50% da dose.

### **Alerta**

**ORIENTAÇÕES:** Orientar o paciente para evitar a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento. Estimular a ingestão hídrica.

**PRECAUÇÕES:** Usar em períodos curtos; ingerir líquidos em grande quantidade; evitar contato com pessoas que estejam com infecção.

**MONITORIZAÇÃO:** Hemograma com contagem diferencial e plaquetária, provas de função hepática, ácido úrico, urinálise; a genotipagem de TPMT pode identificar indivíduos com risco de toxicidade.

**CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO):** Cálculos renais de uratos; depressão da medula óssea; gota; herpes zóster; infecção; insuficiência hepática; insuficiência renal; tratamento anterior por droga citotóxica ou radioterapia.

**POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS:** Alterações no sangue; arrepios; hiperuricemia, icterícia, diarreia; dor articular; dor abdominal; estomatite; febre; fraqueza; inchaço das pernas ou dos pés; inflamação da garganta; lesão na boca; náuseas; sangramento incomum; sintomas de anemia; supressão da medula óssea; vômito.

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** Pode aumentar as taxas de ácido úrico e exigir ajustes de dose de alopurinol, colchicina, probenecida, sulfimpirazona, pode ter efeito aditivo depressores da medula óssea com outros medicamentos que tenham essa ação, terapia radioativa, pode diminuir a resposta a vacina de vírus mortos e aumentar os riscos de reações adversas de vacinas de vírus vivos, pode aumentar a ação de anticoagulantes (cumarínicos e derivados da indandiona), pode aumentar os riscos de hepatotoxicidade com outros medicamentos hepatotóxicos, pode aumentar os riscos de infecção e câncer com outros imunossupressores; reações gastrintestinal são comum em crianças.

**METOTREXATO** Metotrex®**ATENÇÃO: NÃO CONFUNDIR COM MitoXANtrona****Apresentação**

Metotrexato 50 mg/2 mL injetável (Frasco-ampola)

Metotrexato 1 g/10 mL injetável (Frasco-ampola)

Metotrexato 5g /50mL injetável (Frasco-ampola)

Metotrexato 500 mg/20 mL injetável (Frasco-ampola)

Metotrexato 2,5 mg (Comprimido)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Análogos do Ácido Fólico.

**Farmacocinética:** Absorção oral excelente em doses inferiores a 30 mg/m<sup>2</sup>; em doses maiores, é incompleta. A biodisponibilidade oral é de 90% em doses até 30 mg/m<sup>2</sup> e diminuiu à medida que a dose é aumentada. O pico plásmático ocorre em 0,64-4 horas após administração oral. É absorvida completamente por via intramuscular e a biodisponibilidade de 76% - 100% não varia com a dose. O pico plásmático ocorre de 0,5-2 horas. A taxa de ligação a proteínas é de 50% e seu volume de distribuição é de 0,4-0,9 L/kg. O início do efeito terapêutico pode levar de 7 a 10 dias para mielosupressão e de 3 a 6 semanas para artrite reumatóide. Atravessa a placenta e se distribui em epitélio intestinal, fígado, rim e também em líquido de ascite e derrames pleurais. No líquido cefalorraquidiano há menos de 3% do fármaco. A meia-vida de eliminação é de 8-15 horas para altas doses e de 3-10 horas para baixas doses. É pouco metabolizado (<10%); no fígado, um dos metabólitos produzido é o 7-hidroxi-metotrexato. Poliglutamatos podem ser produzidos intracelularmente. É excretado pelo rim como fármaco íntegro (80%-90%) e pela bile (0%-10%). Não pode ser removido por diálise.

**Mecanismo de ação:** É estruturalmente similar ao ácido fólico e age inibindo irreversivelmente a diidrofolato redutase, enzima que reduz o ácido fólico para sua forma ativa, co-enzima ácido tetraidrofólico. Esta inibição interfere na síntese de DNA e na reprodução celular. Age preferencialmente na fase S do ciclo celular. Sua ação só pode ser revertida por dose mil vezes maior do substrato ou pela administração de ácido folínico, que contorna o bloqueio da enzima e recompõe o depósito de folato. O mecanismo pelo qual o metotrexato age como imunossupressor e antiinflamatório tem sido largamente estudado e não foi ainda esclarecido, mas parece afetar a função imune.



**Posologia**

- **Baixas doses convencionais:**  
10-60mg/m<sup>2</sup>, VO, IM ou EV;
- **Doses intermediárias:**  
100-150mg/m<sup>2</sup>, EV;
- **Altas doses:**  
500mg até 15g/m<sup>2</sup>, EV;
- **Intratecal:**  
Adultos: 10 a 15 mg/m<sup>2</sup>  
Crianças: 3 meses ou menores: 2 mg; 4 a 12 meses: 6 mg; 1 a 2 anos: 8 mg;  
2 a 3 anos: 10 mg; maiores de 3 anos: 12 mg.

**Preparo/Administração:** Via de administração: VO, EV, IM, IT (intratecal), IA (intra arterial), intraperitoneal e intravesical. Diluir em SF ou SG. Doses intermediárias e altas doses requerem “resgate” com leucovorin. Altas doses de metotrexato devem ser acompanhadas, como medida preventiva, de alcalinização da urina antes e após a administração. Estabilidade: após diluição 24h TA ou SR (protegido da luz- equipo âmbar), ou até 4h TA em SF (sem proteção da luz).

**Ajuste Renal:** Creatinina de 30 a 60mL/min – administrar 50%

Creatinina < 30mL/min – não administrar.

**Alerta**

**ORIENTAÇÕES:** Usar em períodos curtos. Estimular a ingestão hídrica. Orientar o paciente para evitar ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

**PRECAUÇÕES:** Tomar grande quantidade de líquidos; evitar exposição ao sol ou a raios ultravioleta; usar protetor solar; manter uma boa higiene oral para evitar superinfecção da cavidade bucal; evitar o contato com portadores de infecção; não se submeter a vacinação ou imunizações durante o uso deste produto, principalmente de vírus vivos.

**MONITORIZAÇÃO:** no uso prolongado, realizar uma biopsia hepática antes do início da terapia e repeti-la a cada dose cumulativa; contagem plaquetária e leucocitária; hemograma, creatinina; provas de função hepática e radiografia torácica.

**CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO):** Alterações sangue; colite ulcerativa; depressão da medula óssea; derrame pleural ou peritoneal;

herpes zóster; infecção; inflamação da mucosa oral; insuficiência hepática e renal; tratamento anterior com droga citotóxica ou radioterapia; úlcera péptica.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Agravamento da psoríase (pelo sol); anemia e outras alterações sanguíneas, hiperuricemia; coceira; depressão da medula óssea, diarreia evoluindo para enterite hemorrágica e perfuração intestinal; disfunção hepática ou a fibrose hepática; hiperpigmentação; infiltração intersticial pulmonar; inflamação ulcerativa da mucosa oral; leucoencefalopatia desmielinizante necrosante; náusea; necrose tubular renal; osteoporose (após uso prolongado em crianças); alopecia; sangramento; sensibilidade á luz; toxicidade dos nervos subaguda; urticária; vômito.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Pode ter sua ação aumentada por probenecida; salicilato; pode ter sua ação diminuída por ácido fólico e seus derivados; aminoglicosídeo oral carvão; pode aumentar a ação de tiopurina; pode diminuir a ação de fenitoína; vacinas de vírus mortos; pode sofrer ou provocar aumento das reações adversas com anti-inflamatórios não esteroide; etretinato; procarbazina; sulfonamida; pode aumentar o risco de reações adversas de vacinas de vírus vivos; os cabelos voltam a crescer após o término do tratamento.

**MITOXANTRONA** Novantrone®**ATENÇÃO: NÃO CONFUNDIR COM Meto**TREXATO**, Mito**Micina******Apresentação**

Mitoxantrona 20 mg/10 ml injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Antibióticos Antitumorais.

**Farmacocinética:** Distribui-se rápida e extensamente, concentrando-se mais na tireóide, fígado, coração e eritrócitos. A ligação as proteínas plasmáticas são alta (78%); sofrem biotransformação hepática dando primeiramente derivados de ácidos mono e dicarboxílicos. Sua meia vida trifásica: Inicial, 12-15 minutos; intermediária, meia hora a uma ou mais horas; terminal um a dois dias. Excretada pela bile e pelas fezes, até 25% em cinco dias; 6 a 11% são eliminados pela urina, 65 % dos quais na forma íntegra e o restante na forma de dois metabólitos inativos e seus conjugados glicuronídeos.

**Mecanismo de ação:** Embora seu mecanismo de ação não tenha sido determinado, mitoxantrona é um agente DNA-reativo. Tem efeito citocida sobre células humanas cultivadas, proliferantes ou não, o que sugere ter uma falta de especificidade pela fase do ciclo celular.

**Posologia**

- **EV:**  
Leucemia não linfocítica aguda: 12 mg/m<sup>2</sup>/dia, durante 3 dias, associado à citarabina 100 mg/m<sup>2</sup>/dia, em infusão contínua de 7 dias.  
Leucemias recidivadas: 10 a 12 mg/m<sup>2</sup>, durante 5 dias.  
Outras indicações: 12 a 14 mg/m<sup>2</sup>, a cada 3-4 semanas.
- **Intrapleural:** 20-30 mg com permanência de 48 horas
- **Dose cumulativa máxima:** 160-200 mg/m<sup>2</sup>. 120 mg/m<sup>2</sup> em pacientes tratados com antracíclicos.

**Preparo/Administração:** Medicamentos antineoplásicos são preparados na Farmácia do Centro de Oncologia conforme diluição padronizada.

**Alerta**

ORIENTAÇÕES: certificar-se da normalidade cardiocirculatória pre-infusão de mitoxantrona. Estar alerta aos sinais e aos sintomas de toxicidade cardíaca aguda e crônica. Parar a infusão, caso o paciente apresente sinais e sintomas de insuficiências cardíaca, arritmias, angina e/ou taquicardia. Acompanhar a execução e resultados de ECG, ecocardiograma e, eventualmente, exames de angiografia por radioisótopos para determinação de fração de ejeção cardíaca.

PRECAUÇÕES: Atenção para os cuidados e complicações relativos à aplicação intrapleural e intravesical.

MONITORIZAÇÃO: hemograma, ácido úrico sérico, provas de função hepática, sinais e sintomas de ICC; avaliar a fração de ejeção ventricular esquerda antes de iniciar a terapia e regularmente durante o tratamento. Além disso, no tratamento de esclerose múltipla, monitorizar a fração de ejeção ventricular esquerda antes de todas as doses.

CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO): Depressão da medula óssea; doença cardíaca; herpes zóster; infecção; tratamento anterior com drogas citotóxicas ou radioterapia; varicela.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Alteração no eletrocardiograma ;arritmias cardíacas; aumento dos batimentos cardíacos; conjuntivite; convulsão; icterícia; depressão da medula óssea e diarreia; dificuldade para respirar; dor abdominal, cefaleia; dor torácica; equimose; erupção cutânea; febre; flebite no local da injeção; inflamação na boca; náusea, alopecia; tosse; vômito.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Este medicamento pode aumentar as taxas de ácido úrico, sendo necessário ajustar as doses de alopurinol; colchicina; probenecida; sulfimpirazona; pode ter suas ações depressoras de medula óssea depressores de medula aumentadas com: outros depressores da medula óssea; terapia radioativa; pode aumentar os riscos de toxicidade cardíaca com: ciclofosfamida, radioterapia, doxorubicina e daunorrubicina; pode aumentar os riscos de reações adversas com: vacinas de vírus vivos; pode diminuir a resposta a vacina de vírus mortos; pode ocorrer a mudança da cor da urina.

**TIOGUANINA** Lanvins®**Apresentação**

Tioguanina 40 mg (Comprimido)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Análogos da Purina.

**Farmacocinética:** A tioguanina é extensamente metabolizada in vivo. Há duas vias catabólicas principais: a metilação para 2- amino-6-metiltiopurina (MTG) e a desaminação para 2-hidroxi-6-mercaptopurina, seguidas de oxidação para o ácido 6-tioúrico. Estudos com a tioguanina radioativa mostram que os níveis sanguíneos de pico de radioatividade total são alcançados, aproximadamente, entre 8 e 10 horas após administração oral, e declinam vagarosamente em seguida. Estudos posteriores, utilizando HPLC, demonstraram que a 6-tioguanina é a maior tiopurina presente, pelo menos nas primeiras oito horas após administração intravenosa. Concentrações plasmáticas de 61-118  $\mu\text{mol/mL}$  são obtidas após administração intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/m<sup>2</sup> de superfície corporal. Os níveis plasmáticos decaem biexponencialmente, com meia-vida inicial e terminal de três e de cinco a nove horas, respectivamente. Após administração oral de 100 mg/m<sup>2</sup>, os níveis de pico, conforme se mediu por HPLC, ocorreram entre duas e quatro horas, e caíram na faixa de 0,03-0,94 micromolar (0,03-0,94  $\mu\text{mol/mL}$ ). Os níveis são reduzidos pela ingestão concomitante de alimentos, assim como por vômitos. Tendo em vista sua ação sobre o DNA celular, a tioguanina é potencialmente mutagênica e carcinogênica.

**Mecanismo de ação:** Ativado pela HGPRT a nucleotídeos tóxicos que inibem a purina nucleosídeo fosforilase e formam T-IMP. Após biotransformação produz numerosos efeitos antimetabólicos nas células.

**Posologia**

A dose diária total pode ser administrada de uma só vez.

- **Bebês e crianças abaixo de 3 anos:** Terapia medicamentosa combinada para leucemia não linfocítica aguda: 3,3 mg/kg/dia em doses divididas 2 vezes por dia por 4 dias.
- **Crianças:** 2-3 mg/kg/dia, arredondada para os 20 mg seguintes, ou 75-200 mg/m<sup>2</sup>/dia divididos em 1-2 doses por 5-7 dias ou até a obtenção da remissão.

**Preparo/Administração:** Tomar com um pouco de água e bastante antecedência em relação às refeições.

**Alerta**

ORIENTAÇÕES: Diminuir a dose no caso de comprobetimento renal. estimular ingestão hídrica (adultos de 2,5-3 litros/dia) para aumentar o débito urinário e facilitar a eliminação de ácido úrico.

PRECAUÇÕES: Não é recomendada a administração crônica de tioguanina devido ao alto risco para ocorrência de toxicidade hepática associada com dano endotelial. Evitar injeção intramuscular se a contagem de plaquetas do paciente estiver abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>; não ficar próximo de pessoas que estejam com infecção.

MONITORIZAÇÃO: Hemograma com contagem diferencial e de plaquetas; provas da função hepática (semanalmente no início da terapia e, em seguida, mensalmente; com maior frequência em pacientes com hepatotóxicos); hemoglobina, hematócrito, uricemia.

CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO): Depressão da medula óssea, herpes zóster, infecção, insuficiência hepática, renal e varicela e tratamento anterior por drogas citotóxicas ou radioterapia.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Alteração sanguínea; anemia; hiperuricemia; hiperruricosuria; icterícia; depressão da medula óssea; diarreia; febre; fraqueza; inflamação na boca; náuseas; perda do apetite; hepatotoxicidade; vômito.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Pode aumentar as taxas de ácido úrico, sendo necessário ajustar as doses de alopurinol; colchicina; probenecida; sulfimpirazona; pode ter suas ações depressoras de medula óssea deprimidas por outros depressores de medula óssea; terapia radioativa; pode aumentar os riscos dos efeitos tóxicos com medicamentos hepatotóxicos. Pode diminuir a ação de: vacinas de vírus mortos. Pode aumentar os riscos de reações adversas com: vacinas de vírus vivos; tomar grande quantidade de líquidos durante o tratamento.

**TOPOTECANO** Hycamtin®**Apresentação**

Topotecano 4 mg (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Inibidores da Topoisomerase I.

**Farmacocinética:** A topotecana tem grande volume de distribuição (cerca de 132L), de cerca de 3 vezes o volume de água corporal, e meia-vida pequena, de 2 a 3 horas. A comparação entre os parâmetros farmacocinéticos não sugeriu nenhuma mudança na farmacocinética após 5 dias. A ligação da topotecana com as proteínas plasmáticas foi baixa (35%) e a distribuição entre as células sanguíneas e o plasma mostrou-se homogênea. O clearance plasmático e o volume de distribuição foram relatados como pouco mais elevados em homens do que em mulheres. Entretanto, as diferenças não se revelaram similares em magnitude às diferenças da área de superfície corporal. Metabolismo A via principal de inativação da topotecana é uma abertura de anel reversível dependente do pH para a forma de carboxilato inativo. O metabolismo contribui com menos de 10% da eliminação da topotecana. Um metabólito N-desmetil que demonstrou atividade similar ou menor do que o composto original em um ensaio baseado em células foi encontrado na urina, no plasma e nas fezes. Após a administração IV, a proporção média da AUC do metabólito composto original foi inferior a 10% para topotecana total e topotecana lactona. Um O-glicuronídeo de topotecana e um N-desmetil topotecana foram identificados na urina. In vitro, a topotecana não inibiu as enzimas dos citocromos P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ou CYP4A nem as enzimas citosólicas humanas di-hidropirimidina deidrogenase ou xantina oxidase. Eliminação: Após administração EV de cloridrato de topotecana, as concentrações plasmática diminuíram biexponencialmente. A farmacocinética da topotecana EV é proporcional à dose. Há pouco ou nenhum acúmulo de cada formulação de topotecana com dose diária repetidas e não há evidências de alterações na farmacocinética com múltiplas doses. Após administração EV de topotecana em doses de 0,5 a 1,5 mg/ m<sup>2</sup> com infusão diária de 30 minutos por cinco dias, a topotecana demonstrou alto *clearance* (64/h), de aproximadamente 2/3 do fluxo sanguíneo no fígado. A recuperação total de material relacionado à droga após cinco doses diárias de topotecana foi de 71 a 76% (EV) da dose administrada. Aproximadamente 51% foram eliminados como topotecana total e 2,5% como N-desmetil topotecana na urina. A eliminação fecal da topotecana contribuiu com 18% da dose administrada, enquanto a eliminação fecal de N-desmetil topotecana foi de aproximadamente 1,5%. De modo geral, o metabólito N-desmetil contribuiu com uma média de menos de 7% (faixa: 4-9%) do total de material relacionado à droga recuperado na urina e nas fezes. A concentração do medicamento e seu metabólito detectado na urina foi menor ou igual a 2% da dose.

**Mecanismo de ação:** A topoisomerase-I é uma enzima nuclear que alivia a tensão provocada pela torção do DNA, rompendo um dos filamentos. Com o rompimento provocado pela topoisomerase-I, o DNA pode girar e continuar avançando pela forquilha de replicação. O topotecano se intercala entre as bases do DNA. Essa intercalação interrompe a maquinaria de duplicação do DNA quando esta atinge o local onde o topotecano está interposto. Essa interrupção previne a replicação do DNA e, por fim, leva à morte celular. As células de mamíferos não conseguem reparar eficientemente essa quebra da dupla-fita.

## Posologia

- **Câncer de ovário metastático e câncer de pulmão de células pequenas:**  
**Injeção EV:** 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias; repetida a cada 21 dias (a contagem de neutrófilos antes do início da terapia deve ser > 1.500/mm<sup>3</sup> e a contagem de plaquetas deve ser > 100.000/mm<sup>3</sup>)  
**Infusão EV contínua (não constante na bula):** 0,2-0,7 mg/m<sup>2</sup>/dia por 7-21 dias.

**Preparo/Administração:** Reconstituição: cada frasco com 4 mL de AD. Diluição: SF0,9% ou SG5%, concentração: 0,02 a 0,5 mg/mL. Tempo de infusão: 30 min ou infusão contínua conforme protocolo. Estabilidade: após reconstituição e/ou diluição, até 24h TA sob condições de iluminação ambiente.

**Ajuste Renal:** ClCr 20-39 mL/min – administrar 50% da dose;

ClCr < 20 mL/min – não administrar.

## Alerta

**ORIENTAÇÕES:** Pode aumentar o risco de infecção com outros imunossupressores; pode aumentar o risco de reação adversa de vacinas de vírus vivos.

**PRECAUÇÕES:** Contra-indicado em pacientes com disfunção renal grave

**MONITORIZAÇÃO:** Hemograma com contagem renal e contagem plaquetária, provas de função renal, bilirrubinas.

**CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO):** Catapora existente ou recente; herpes zóster; hipersensibilidade ao topotecano; infecção pré-existente; prejuízo moderado da função renal; quimioterapia ou radioterapia prévia

**POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS:** Anemia; dificuldade em respirar; febre; leucopenia ou neutropenia com ou sem infecção (neutropenia febril); trombocitopenia;



INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: Este produto pode ter efeito aditivos da medula óssea, outros de depressores da medula óssea.

**VIMBLASTINA** Velban®**ATENÇÃO: NÃO CONFUNDIR COM VinCRistina, VinORELBina****Apresentação**

Vimblastina 10 mg/10 ml injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Alcaloides da Vinca.

**Farmacocinética:** Administra-se por via intravenosa. Liga-se às proteínas plasmáticas de 98 a 99,7%. Distribui-se aos tecidos, tendo volume de distribuição 27,3 L/kg. O metabolismo é hepático e mediado pelas isoenzimas do citocromo P 450, subfamília CYP 3 A. Apresenta metabólito ativo – diacetil vimblastina. A excreção é renal (13,6-23,3%) e pelas fezes (10%). A meia vida de eliminação é de 24,8 horas.

**Mecanismo de ação:** O efeito citotóxico é provavelmente facilitado pela ligação da droga à tubulina. Quando as células são incubadas com vimblastina, ocorre dissolução dos microtúbulos, o que ocasiona parada da divisão celular em metáfase. Na ausência de fuso mitótico intacto, os cromossomos podem dispersar-se no citoplasma ou aglomerar-se, o que durante a mitose presumivelmente leva à morte celular. Tanto células normais quanto malignas expostas sofrem alterações características de apoptose.

**Posologia**

- **Crianças:**

**EV:** 4-20 mg/m<sup>2</sup> (0,1-0,5 mg/kg) a cada 7-10 dias ou infusão contínua de 1,5-2 mg /m<sup>2</sup>/dia por 5 dias ou 0,1-0,5 mg/kg/semana.

**Preparo/Administração:** Reconstituição: Velban - reconstituir com 10 mL de SF, obtendo uma solução de 1 mg/mL. Diluição: Velban e Faulblastina: SF em um volume máximo de 100 mL. Estabilidade: Após reconstituição e diluição: 24h TA ou SR. Tempo de Administração: administrar a droga em infusões curtas (máximo 30min). Para acesso periférico: infundir paralelo SF 250 mL.

**Alerta**

**PRECAUÇÕES:** É medicação vesicante. Aplicada através da veia periférica exclusivamente por enfermagem especializada. Quando aplicada através de cateteres certificar-se sempre de retorno venoso franco antes da aplicação.

MONITORIZAÇÃO: Hemograma com contagem diferencial e contagem plaquetária, ácido úrico sérico, provas da função hepática.

CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO):Depressão da medula óssea; herpes zóster; infiltração de células tumorais da medula óssea; insuficiência hepática e pulmonar; tratamento anterior com drogas citotóxica ou radioterapia; varicela.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Aumento do ácido úrico; colite hemorrágica; plaquetopenia; leucopenia; dor muscular; estomatite; náuseas; alopecia; sangramento retal; vômito.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Pode aumentar as taxas de ácido úrico e exigir ajustes de dose de alopurinol, colchicina, probenecida, sulfimpirazona pode ter seus efeitos leucopênicos e trombocitopênicos aumentados por medicamentos que produzem discrasias sanguíneas, pode ter efeito aditivo depressores da medula óssea com outros medicamentos que tenham essa ação, terapia radioativa, pode diminuir a resposta a vacina de vírus mortos e aumentar os riscos de reações adversas de vacinas de vírus vivos.

**VINCRISTINA** Oncovin®**ATENÇÃO: NÃO CONFUNDIR COM VimBLASTina****Apresentação**

Vincristina 1 mg/1 mL injetável (Frasco-ampola)

**Categoria terapêutica:** Antineoplásico, Alcaloides da Vinca.

**Farmacocinética:** Pobre absorção por via oral. Deixa a corrente circulatória rapidamente, cerca de 90% de uma dose intravenosa sendo distribuída aos tecidos após 15 a 30 minutos. Volume de distribuição de 325 l/m<sup>2</sup>. Penetra pouco a barreira hematoencefálica. Liga-se em 75% a proteínas plasmáticas. A metabolização ocorre no fígado pelo citocromo P450 (subfamília CYP3A). Cerca de 80% são excretados por bile e fezes e 10 a 20 %, pela urina. A meia vida final é de 24 horas.

**Mecanismo de ação:** É agente antimitótico específico para a fase M e S do ciclo celular que impede a divisão mitótica durante a metáfase ao se ligar à tubulina, impedindo sua polimerização para formar microtúbulos do feixe mitótico. Interfere também na síntese proteica e de ácidos nucleicos por bloquear a utilização do ácido glutâmico. A interrupção da mitose leva a morte celular. Os microtúbulos também têm sido associados a fagocitose e outras funções do sistema nervoso central que também são interrompidas pela vincristina, explicando reações adversas a ela associadas.

**Posologia**

- **Criança**  
**Peso < 10kg ou superfície corpórea < 1m<sup>2</sup> :** 0,05 mg /kg, semanalmente.  
**Peso > 10kg ou superfície corpórea ≥ 1m<sup>2</sup>:** 1-2 mg /m<sup>2</sup>.  
**Infusão contínua:** 0,4 mg/dia, durante 4 dias.
- **Recomenda-se não exceder a dose de 2,4 mg por aplicação, salvo exceções especificadas em protocolo.**

**Preparo/Administração:** Reconstituir com o diluente bacteriostático que acompanha o produto (no caso das apresentações não diluídas). Diluição posterior, com SF 0,9% ou SG 5%. Estabilidade: Após diluição: 4 dias TA ou SR. Via de Administração: Exclusivamente para uso endovenoso em push ou sob infusão. A administração intratecal pode ser fatal. Acesso periférico: Infundir paralelo SF 250mL.

**Alerta**

ORIENTAÇÕES: Proteger da luz soluções que se prologuem por mais de 24 horas, cobrindo o frasco ou bolsa, e o equipo de soro.

PRECAUÇÕES: É medicação vesicante. Aplicada através da veia periférica exclusivamente por enfermagem especializada. Quando aplicada através de cateteres certificar-se sempre de retorno venoso franco antes da aplicação. Tomar líquidos em abundância; evitar contato com pessoas com infecção; evitar contato do medicamento com os olhos (irritação ou ulceração de córnea).

MONITORIZAÇÃO: Eletrólitos séricos (sódio), provas da função hepática, exame neurológico, hemograma, ácido úrico sérico.

CONDIÇÕES QUE EXIGEM AVALIAÇÃO (RISCO X BENEFÍCIO): Disfunção hepática; leucopenia; doença neuromuscular pré-existente; herpes zóster; icterícia obstrutiva; infecção; tratamento anterior por droga citotóxica ou radioterapia; varicela.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, REAÇÕES ADVERSAS OU EFEITOS SECUNDÁRIOS: Agitação; alterações sanguíneas; amenorreia; anemia leve; ataxia; aumento da frequência de infecção; ausência de espermatozoides no semen; calafrios; celulite; constipação intestinal, cólica; depressão mental; doença renal; dor ao engolir; dor de garganta; estreitamento dos brônquios; falta de apetite; febre; feridas na boca; flebite; forte reação local, se houver extravasamento do líquido da injeção; fraqueza e caíbras musculares; hematomas; hemorragias; necrose intestinal; inflamação na boca; insônia; náusea; neuropatia ótica e extraocular; neuropatia periférica; paralisia do músculo extensor do carpo e do metacarpo; paralisia dos nervos cranianos (dor de cabeça, dor maxilares, paralisia das cordas vocais, perturbação visual); parestesia (sensação anormal de formigamento,, ferroadas ou queimação ao toque); perda da sensibilidade; de peso; perda dos reflexos nos tendões profundos; ptose palpebral; queda de cabelos; retenção urinária; visão dupla; vômito.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Diminui a ação da digoxina; vacinas de vírus mortos; pode sofrer ou provocar aumento das reação adversas com asparaginase; mitomicina c; doxorubicina; e vacinas de vírus vivos. Pode aumentar as taxa de ácido úrico e exigir ajuste de doses de alupurinol, colchicina, probenecida, sulfimpirazona; queda de cabelo reversível.

## ***Referências***

Agência de Vigilância Sanitária. Disponível em < [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)> Acesso em: 31/07/2015 (2015).

Agência de Vigilância Sanitária. Disponível em < [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)> Acesso em: 13/08/2015 (2015).

BONASSA, E.M.A.; GATO, M.I.R. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2012.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara** 2009/2010. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

VIANA, D.L.P.; SILVA, E.S. **Guia de Medicamento Com Cuidados de Enfermagem**. São Paulo: Yendis editora, 2010.